فسيولوجيا الغدد الصماء

الهرمونات والناقلات العصبية

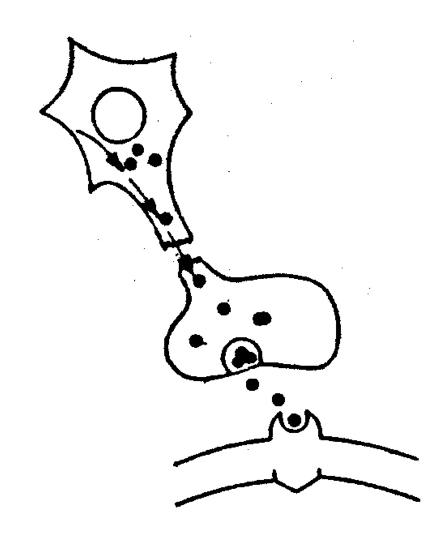
دكتور

محمد صفوت عبد المجيد جادو

أستاذ الفسيولوجيا - كلية الزراعة - جامعة الزقازيق - فرع بنها

الطبعة الثانية

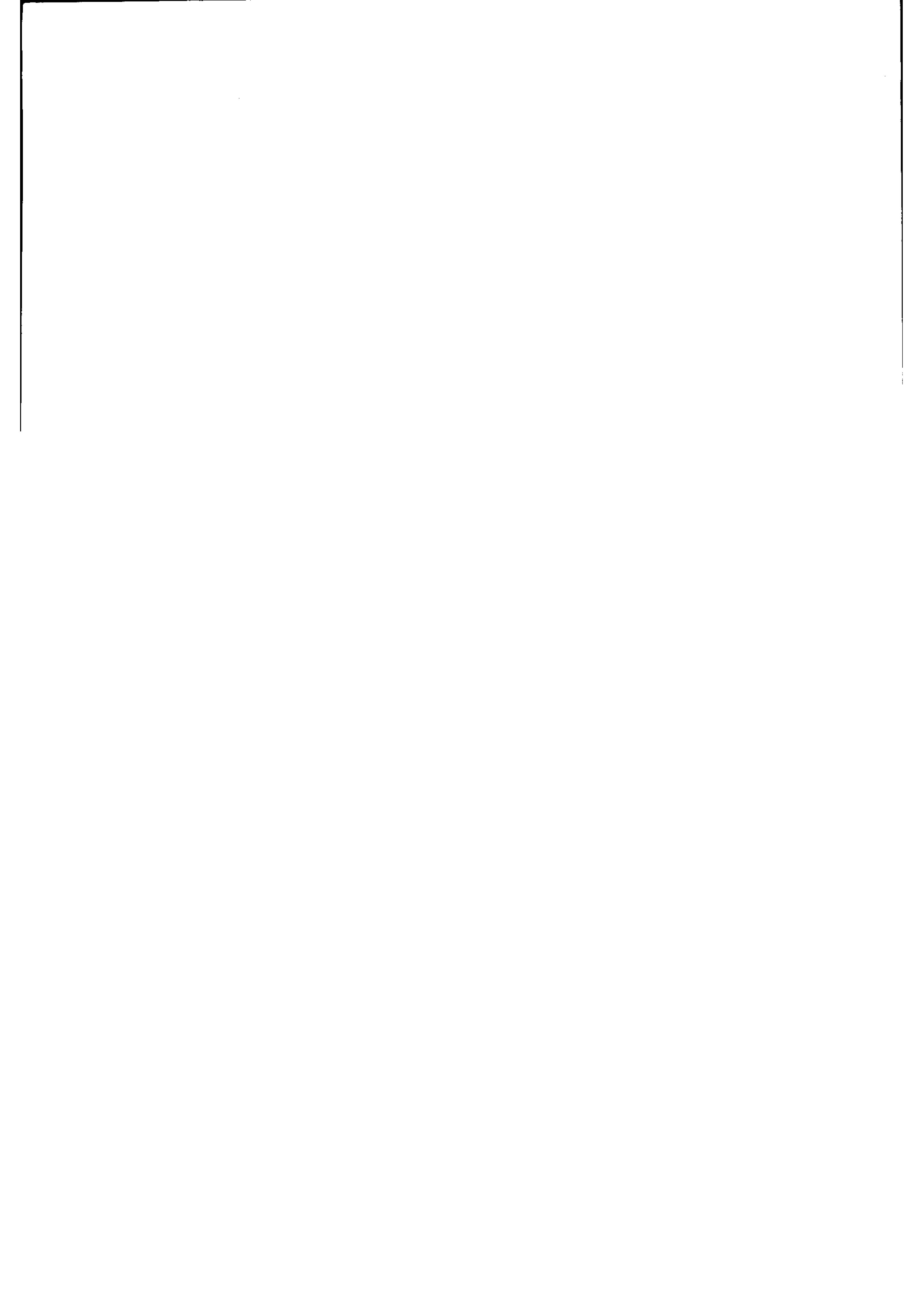
١٩٩٦



بسم الله الرحمن الرحيم

يرفع الله الذين آمنوا منكم والذين
أوتوا العلم درجات

صدق الله العظيم



إهـــــداء

إلي ربي ...الحمد كله والشكر كله ... أن أعانني ووفقني ... ودعائي أن :

"ربنا لا تآخذنا إن نسينا أو أخطأنا ربنا ولاتحمل علينا إصرا كما

حملته علي الذين من قبلنا ربنا ولا تحملنا ما لا طاقة لنا به واعـف

عنا واغفر لنا وارحمنا أنت مولانا فانصرنا علي القوم الكافرين ."

صـــدق ا لله العظيـــــم

إلـــي روح أمـــي ... التي غرسـت في حـب العلـم منـذ أن كنـت في المهـد صبيـا

إلـــي روح أبـــي ... الذي غمـرني بحنـان الأب والأم معـا ، وأعطـاني بلا حدود

إلي شريكة سنين عمري حلوها ومرها عوني ، المسارعة إلي العون حين يكون واجبا وبلا طلب

إلي إبنـتي وولـدي زهرتـي عمري وبسمتي حين تعز البسمة وأملي ورجائي من رب العالمين

أهدي كتابي ... ثمرة حنانهم جميعا

إلي أســـاتذتي ... من أحسن إلي منهم ... ومن أســاء .

إلي أبنائي في العلـم ... من أخلص إلي منهم ... ومن تنـــكر .

إلي كل طالب علم ... وســاعي إليه ... فهو خـير مـــيراث .

إلي الزملاء من سيستقبل عملي بترحاب ومن سيكون له عليه مآخذ .

أقول ... هاؤم إقرءوا العمل ..وأنبئوني بالرأي .. فهو نصير

تقـــــــديم

لقد كان إهتمامي بدراسة تأثيرات النشاط الهرموني منذ نهاية الخمسينات من هذا القرن حين كنت أحبو متلمسا خطاي العلمية والبحثية . غير أنه لم تعط لي الفرصة ولم أتمكن من تحقيق إختياري هذا مثلما لم أتمكن من تحقيق إختياري لدراسة الفلسفة والشعر والأدب . ودفع بي لدراسة العلوم الزراعية وكان إختيار بين مرفوضات مثلما دفع بي ـ أثناء دراسة الماجستير ـ لدراسة علم الدواجن إنتاجا وتقنية ولم يكن إختيارا مني بل قدر دفعت إليه تمشيا مع الظروف وإختيارا من أستاذ . وظللت أتطلع إلي الغدد الصماء لتكون مجال دراستي وأبحاثي إلي أن تحقق الحلم حين سافرت في بعثتي حيث كان الإختيار للدارس والإحترام لإرادته . وعدت لأركز بحوثي في مجال النشاط الهرموني والتناسليات ولأجد المكتبة العربية خالية من أي مرجع بالعربية يشرح ويبين أسس علم الغدد الصماء أو التناسل أو علم فسيولوجيا الحيوانات الزراعية أو الدواجن اللهم إلا كتاب هنا وآخر هناك كان أبرزها جميعا كتاب أستاذنا الفاضل الدكتور عبد اللطيف بدر الدين أستاذ الفسيولوجيا وعميد زراعة القاهرة السابق وكتاب لمجموعة من الزملاء بزراعة ألقاهرة بقيادة أستاذنا الفاضل الدكتور جمال قمر بالإضافة إلي كتاب المرحوم الأستاذ الدكتور يحيي دوريش وكلها تناولت علم فسيولوجيا الحيوان أما الغدد الصماء فكانت بابا أو بضع من باب .

بدأت تدريس علم الغدد الصماء بعد أن أقر تدريسة لطلبة مرحلة البكالوريوس بعد أن كان تدريسه مقتصرا علي طلبة الدراسات العليا. عندئذ حاولت ضبع محاضراتي علي صورة مذكرات في علم الغدد الصماء عام ١٩٨٠ وما بعدها حتي نقحتها وطورتها إلي كتاب ظهرت طبعته الأولي عام ١٩٨٩. ولم أكن أقصد ـ حينئذ ـ بكتابي إلا أن يكون كتابا دراسيا يعين طلبتي علي متابعةمحاضراتي وإستيعاب أسس علم الغدد الصماء .وإستمر تطلعي إلي أن يكون الكتاب مرجعا عربيا في مجال علم الغدد الصماء ـ الهرمونات والناقلات العصبية .

فعكفت منذ أواخر عام ١٩٩١ علي وضع اللمسات الأولي والإطار العام للكتاب . وأردت أن يتناول الكتاب الجهاز الهرموني كجهاز حاكم ينظم النشاط الحيوي بالجسم متعاونا في ذلك مع باقي الأجهزة الحاكمة الأخري وهي الجهاز العصبي والجهاز الوراثي .

تابعت التطور المذهل بل والسريع في علم الوراثة والتقنيات الجديدة في تطبيق نتائج أبحاثه وهو ما يسمي بالبيولوجية الجزيئية والهندسة الوراثية . فلم تعد دراسة علم الغدد الصماء منصبة علي دراسة أعراض إستئصال غدة أو نقص أو زيادة إفرازاتها الهرمونية أو حقن تلك الهرموناتها أو تثبيط تكوينها ورصد التغيرات الحيوية الحادثة . بل أصبح علم الغدد الصماء يهتم بآليات التأثيرات الهرمونية والإستجابات البيولوجية الخلوية لتلك التأثيرات . فضلا عن متابعة طرق التخليق الحيوي الطبيعي لمختلف الهرمونات ومتابعة وتسجيل النظام الإنزيمي المسئول عن هذا التخليق . بالإضافة إلي تحديد التكوين التركيبي لها ومدي التشابه في ذلك التكوين بين مختلف الهرمونات بما يمكن من تحديد سبب التماثل في التأثيرات الحيوية بين بعض الهرمونات أو تعاونها وأتفاقها بل وتعارضها وتضادها . وهو في ذلك يتابع تكوينات الأحماض النووية المسئولة عن تخليق النظام الإنزيمي ذو الدور في تخليق الهرمونات أو الأحماض النووية المشتركة في تخليق الهرمونات عديدة الببتيد بتتابع مميز للأحماض الأمينية المكونة لها . وحرصت أن يكون الكتاب بمختلف أبوابه متمشيا مع الإتجاه الحديث في دراسة الغدد الصماء فإهتممت ببيان مستقبلات الهرمونات وتفعلاتها معها وآلية إحداث التدفق في التأثيرات الهرمونية داخل الخلايا المستهدفة بل والتدفق الهرموني داخل المنظومة الهرمونية . وركزت علي أن الهدف الأساسي بل والرئيسي للنظام الهرموني هو إحداث حالة من الثبات الذاتي لمكونات البيئة الداخلية للكائن الحي بما يمكنه من الحصول علي كل إحتياجاته البيولوجية وتنظيم وظائف أعضائه في سيمفونية حيوية إلآهية بالغة العذوبة . لذا أبرزت ـ في مواضع كثيرة رأيتها هامة ـــ طبيعة هذا الثبات وآليات تنظيمه .

ولما كان الجهاز العصبي هو المسئول عن الإحساس بأي تغير في مكونات البيئة الداخلية ونقل هذا الإحساس إلي الجهاز الهرموني للعمل علي القيام بالإستجابات المناسبة لطبيعة التغير الحادث بطريقة تعيد البيئة الداخلية إلي سابق حالها من الثبات الذاتي . لذا أشرت بشيئ من الإهتمام إلي العلاقة التركيبية والوظيفية بين هذين الجهازين الحاكمين بدء بالأنوية العصبية وإنتهاء بالناقلات العصبية موصلة الإحساس بالتغير إلي الجهاز الهرموني . وبذا ركزت الهدف من الكتاب علي تسليط الضوء علي الهرمونات والناقلات العصبية أكثر من التركيز علي الغدد الصماء بذاتها غير أنني لم أهمل تناول الغدة منشأ وموقعا وإمدادا دمويا أو عصبيا وتركيبا خلويا وعلاقة بالغدد الأخري غير أن ذلك كان بقدر من الإيجاز الغير مخل .

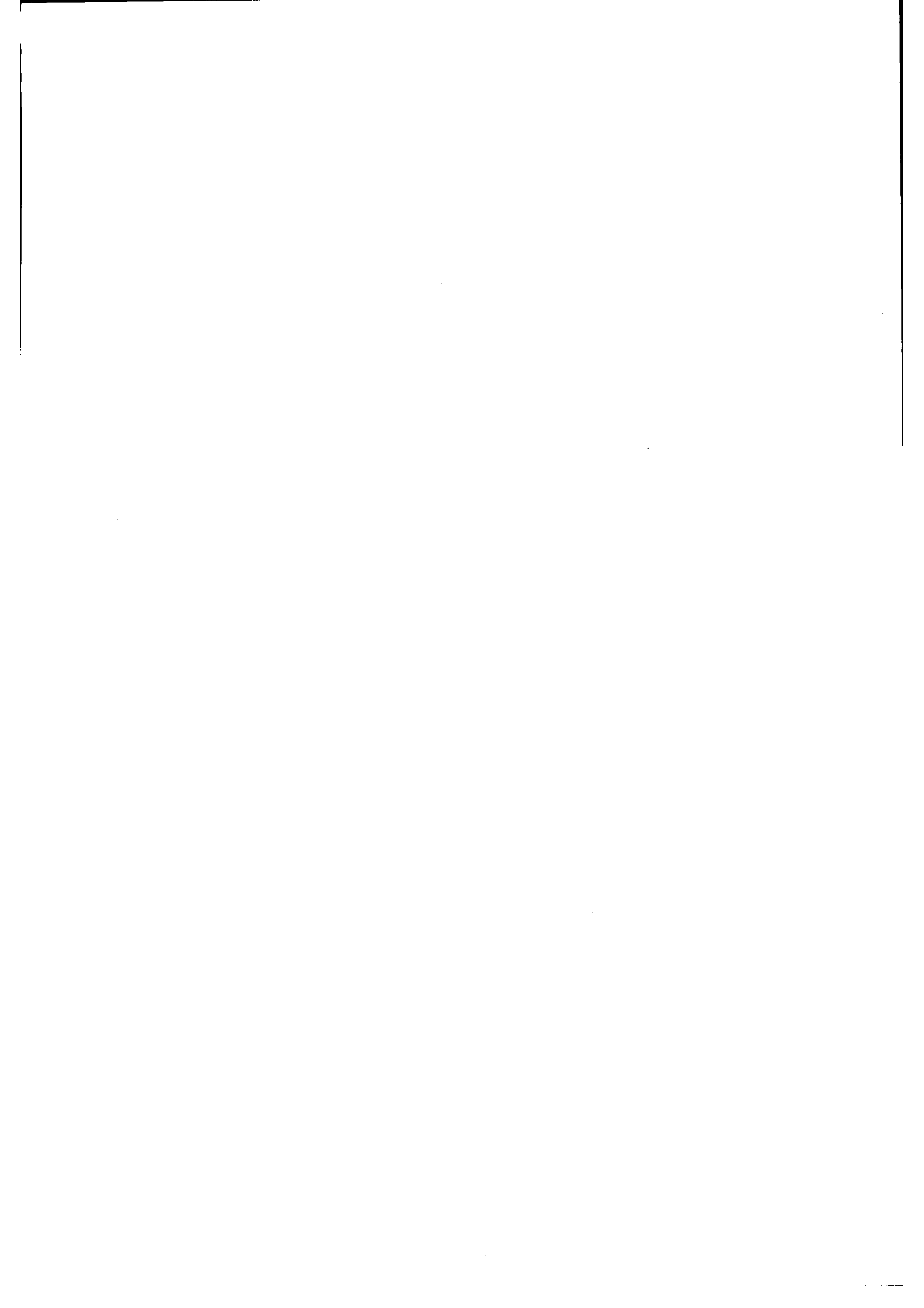
ومما ساعدني علي ذلك إطلاعي علي ما أتيح لي من بحوث ودراسات ومؤلفات تناولت التطور العظيم في علوم الكيمياء الحيوية والكيمياء التحليلية وعلي الأخص تحليلات المناعة الإشعاعية في التقديرات الهرمونية وعلم التشخيص بالأشعة علي مختلف أنواعها بالإضافة إلي تطبيقات إستعمال الموجات الفوق صوتية والتطور السريع في علم التشخيص .

وعليه حاولت أن يشمل الكتاب علي معظم الإهتمامات الحديثة لعلم الغدد الصماء تاركا النواحي المرضية والعلاجية للمشتغلين بمجال العلوم الطبية مما إستغرق إعدادة ما يزيد عن أربعة سنوات أردت أن أختتم بها سني عمري لعلي أستطيع أن أترك علما ينتفع به حتي لا ينقطع عملي حين يحين القدر .

والله نسأل العصمة من الذلل وأن يغفر لي إن جانبني الصواب .

القاهرة في ٢٦ أكتوبر ١٩٩٦ دكتور محمد صفوت عبد المجيد جادو

الموافق ١٣ جمادي الآخرة ١٤١٧



محتويـات الكتـــــاب

مقـــــــــدمة

إن المتتبع لطريقة عمل أعضاء الجسم المختلفة كثيرا ما يلاحظ أن نشاط عضو مـا لا يكون غالبا علي نسق واحد طوال حياة الكـائن الحي بـل أحيانـا مـا يـزداد نشـاط عضـو أو أعضاء معينة خلال فترة زمنية محددة من حياة الكائن الحي بينما يقل هذا النشـاط خـلال فـترة زمنية أخري . ويمكن تعليل إختلاف درجة النشاط هذه إلي إختلاف حاجة الجسم إلي وظيفـة هذا العضو أو ذاك بإختلاف مراحل حياته . ومـن أبـرز الأمثلـة علي ذلـك مـا نلاحظـه مـن إختلاف نشاط الأعضاء الجنسية . فنراها منعدمة النشاط تقريبا خلال فترات الحياة الأولي مـن عمر الكائن الحي ثم تبدأ في النشاط عند مرحلة البلوغ الجنسي بعده يزداد هذا النشاط تدريجيا حتي مرحلة النضج الجنسي ويستمر علي نحو ثابت بعـد ذلـك حـتي مرحلـة الشـيخوخة يـبدأ بعدها هذا النشاط في الإنخفاض تدريجيا حتي ينعدم تقريبا فيمرحلة الكهولة . كمـا نلاحـظ أن درجة الرغبة الجنسية لا تكون بدرجة واحدة بعد بلـوغ الحيوان مرحلـة النضـج الجنسـي بـل أحيانا ما نراها شديدة بينما نراها أحيان أخري أقل شدة أو ضعيفة . ويظهر ذلك بوضـوح في الحيوانات موسمية التناسل مثل الأغنام وبعض أجناس الطيور . هذا ـ وتختلف الأفراد فيما بينها في درجة إنتاجها ونشاطها الفسيولوجي . كما تختلف في كفاءة أعضائها . فمنها ما يكـون ذا كفاءة عالية ومنها ما يكون منخفض الكفاءة الفسيولوجية . ويرجع سـبب مـا تقـدم إلي فعـل مجموعتين من المؤثرات إن صح هذا التعبير :

١) **مجموعة المؤثرات العصبيـــــة :**

وهـي المؤثـرات المرتبطـة بالجهـاز العصـبي سـواء المركـزي أو التلقـائي.وتقـوم هـذه المجموعة من المؤثرات بتنبيه أعضـاء معينـة فتنشـط لأداء وظائفهـا أو تثبـط هـذا النشـاط وفقـا لطبيعة المؤثرحسب مقتضيات وظروف معيشة الكائن الحي المتغيرة ليتلائم مع التغيرات الحادثـة في البيئة التي يعيش فيها ليتفاعل معها ويتأقلم بها . فبيئة الحيوان الداخلية في ديناميكية مستمرة لتتسق مع ديناميكية التغير في بيئته الخارجية . وهـــو ما يعين الحيوان علي إستمرار البقاء .

٢) مجموعة المؤثرات الهرمونية :

تلك المؤثرات عبارة عن مجموعة إفرازات الغدد الصماء والتي يكون لها تأثير محدد علي عضو أو أعضاء معينة تدفعها إلي نوع من النشاط يتناسب مع طبيعة المؤثر الهرموني ليفي بحاجة الكائن الحي نتيجة فعل هذا المؤثر التي تقتضيها أيضا التغيرات الحادثة في بيئته سواء أكانت الداخلية أو الخارجية .

ولقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة أن كل مجموعة من هاتين المجموعتين لا تعمل مستقلة عن الأخري أو بمعزل عنها بل أنهما متعاونتين معا في الفعل ومتساويتين في تأثير كل منهما علي الأخري تؤديان وظيفة واحدة وهي حفظ حالة الإتزان الفسيولوجي في الجسم . ذلك الإتزان الذي يعادل ـ بإستمرار وبسرعة ودقة ـ التغيرات الفسيولوجية الداخلية الحادثة نتيجة لفعل المؤثرات البيئية المختلفة حتي يستطيع الجسم أن يحافظ علي حالة الثبات الذاتي Haemostasis فلا تتغير تركيباته الداخلية أو تختل وظائفه الفسيولوجية بتغيير الظروف البيئية . فالإرتفاع الشديد أو الإنخفاض الكبير في درجة الحرارة الجوية ـ مثلا ـ لا يستتبعه تغير مماثل في درجة حرارة الجسم في الحيوانات ذات الدم الحار بل تظل درجة حرارة أجسامها ثابتة بإستمرار نتيجة الفعل التنظيمي لكل من الجهازين أو المجموعتين من المؤثرات السابقة .

وكما أن لكل مجموعة من المجموعتين السابقتين تأثيرهاالخاص علي الأعضاء المختلفة بالجسم فإن كل مجموعة تؤثر علي الأخري وتتأثر بها بنفس درجة تأثير كل منها علي أنسجة الجسم . ومن أهم الأمثلة علي ذلك فقدان النشاط الإفرازي لكل من نخاع غدة فوق الكلية والنخامية الغدية عند قطع الأعصاب التي تغذيها . كما أن لإفراز الغدة الدرقية أهمية كبري في تنظيم النشاط العقلي كما أن له تأثير خاص علي الجهاز السمبثاوي .

وللغدد تأثير غير مباشر علي الجهاز العصبي نتيجة لفعلها المنظم لتركيز الأملاح الغير عضوية والجلوكوز والضغط الإسموزي .

ولما كان مجال علم الغدد الصماء ينصب فقط علي دراسة فعل ونشاط المجموعة الثانية وهي مجموعة المؤثرات الهرمونية . لذا سيقتصر كلامنا في هذا المقام علي دراسة الغددالصماء من حيث مواقعها وتركيبها الخلوي وتشريحها وإفرازاتها وتاثيراتها البيولوجية ومدي الإتفاق او التعارض فيما بينها .

وتتشابه الهرمونات من حيث تأثيرها علي كل من الإنسان والحيوان فيستعمل مثلا هرمون الإنسيولين المحضر من الحيواناب في علاج مرض البول السكري في الإنسان . كما تستعمل الحيوانات المعملية مثل الفأر والكلاب والقطط والكتاكيت لعمل الإختبارات المختلفة علي الهرمونات قبل تطبيقها علي الإنسان .

ويجدر بنا أن نشير إلي أن بالنباتات أيضا هرمونات أمكن فصل أولها عام ١٩٣٤ بواسطة العالم كوجيل (Kogl) وأسماه (A) Auxin ووجد أنه لازم لنمو النباتات وبدونه لا يظهر لها أي نمو . ولقد أمكن إستعماله في زراعة بعض المحاصيل في غير مواسمها ولإنتاج بعض الفواكه عديمة البذور أو كبيرة الحجم. وتلي ذلك إكتشاف هرمون نباتي آخر إسمه Auxin (B) ثم هرمون الـ (IAA) Indol Acitic Acid . والغريب أن الهرمون النباتي الأخير (IAA)مو جود في بول الإنسان . بل الأغرب من هذا أن بعض النباتات تحتوي علي هرمونات حيوانية . فلقد أثبت الريدي عام ١٩٥٢ إحتواء طلح النخيل علي هرمونات الإنسان المنبهة للغدد الجنسية (Gonadotrpophic hormones) . أما عن تعليل الهرمون النباتي في بول الإنسان ووجود الهرمون الحيواني في النباتات فهو سر في علم الله سبحانه وتعالي .

ولقد بدا الإهتمام بدراسة الهرمونات في أمريكا عام ١٩٤٥ عندما تكونت جمعية علم الغدد الصماء (Endocrinology) كما تكونت جمعية مماثلة لها في أنجلترا عام ١٩٤٦ حيث إتخذت إدنبره مقرا لها ووضعت تحت رعاية مجلس الأبحاث الطبية . كما تكونت في جينيف بسويسرا وإستوكهولم بالسويد وكولونيا بألمانيا وحدات كبيرة لأبحاث الهرمونات

إزداد التعاون بينها حيث قاموا بإنشاء مجموعة أبحاث الغدد الصماء - تحت رعاية موسسة سيبا (CIBA) السويسرية عرفت بإسم (Colloquia Endocrinology) كما تكون نادي الــ Gonadotrophic Club عام ١٩٥٣ وعقد أول إجتماع له في جنيف في نفس العام ثم عقد إجتماعه الثاني في برمنجهام عام ١٩٥٥ والثالث في لندن عام ١٩٥٧ وحضرها الباحثون في هذا المجال من كل أنحاء العالم .

ويعتبر االعالم زفادوفسكي (Zavadovesky) من علماء الرعيل الأول للإتحاد السوفياتي (سابقا) في هذا المجال حيث نشر أولي بحوثه في الغدد الصماء عام ١٩٣١ عن تأثيرات الثيروكسين في الطيور المائية . أما في مصر - فلقد تكونت جمعية علم الغدد الصماء (Endocrinology) عام ١٩٥٤.

أهمية دراسة علم الغدد الصماء من الوجهة الإنتاجية :

مما تقدم يتضح لنا ما للهرمونات من أهمية كبري في تنظيم العمليات الحيوية المختلفة داخل جسم الكائن الحي بصفة عامة وتنظيم عمليات الإنتاج والتناسل بصفة خاصة . ولما كانت جميع الصور الإنتاجية من الحيوانات الزراعية من لبن وبيض ولحم ما هي إلا نواتج لعملية التناسل أو التكاثر لذا يتضح لنا أهمية النشاط الهرموني بالنسبة لمربي الحيوانات الزراعية فالبيض في الدجاج ماهو إلا جاميطات جنسية مؤنثة تنتجها الدجاجة ويرتبط تكوينها وإنتاجها إرتباطا وثيقا بالتنظيم الهرموني للتناسل في الطيور . كما أن إنتاج اللبن من الأبقار والجاموس والأغنام ما هو إلا إنتاج مرتبط أيضا بالحمل والولادة واللذان يقعان تحت التأثير المنظم للهرمونات فلا يمكن أن يتم إلا بمساعدة التأثيرات البيولوجية لبعض الهرمونات .

ولما كان من الملاحظ دائما وجود إختلاف بين السلالات والأفراد في المقدرة علي الإنتاج لذا تبرز أهمية دراسة الغدد الصماء لمعرفة مدي الإرتباط بين النشاط الهرموني ومستوي الإنتاج في الحيوانات بهدف الإرتفاع بمستوي الإنتاج وتحقيق أكبر عائد إقتصادي

ممكن من تربيــــة الحيوانـــات الزراعية علي إختلاف أجناسها بالحصول علي أعلي إنتاج له ودراسة أمثل حالات الإتزان بين عمل الغدد المختلفةوالتي يتحقق معهـا أعلـي عـائد إنتـاجي . كما يمكن إجراء الإنتخاب بين الحيوانات ذات الإتزان الهرموني المثالي والعمل علي تحسينها لما لهذه الصفات من إرتباط وثيق بالتركيب الوراثي والكفاءة الإنتاجية للأفراد .

تعـــــريف الغـــــدد الصمـــــاء :

الغدد الصماء هي عبارة عن مجموعة الأعضاء ذات النشاط الغـدي أو الإفـرازي ذو التأثير المحدود علي بعض العمليـات أو التفـاعلات الحيويـة لأعضـاء خاصـة بالجسـم . وتنتقـل إفرازات هذه الغدد عن طريق الدم مباشرة إلي العضو التي تقوم بالتأثير عليه . فليس لهذه الغدد قنوات خاصة لنقل إفرازاتها . لذا فقد يصادف القارئ - في بعض المراجع - إسما آخر لهـا وهـو الغدد عديمة القنوات (Ductless glands) وهو مرادف لإسم الغـدد الصمـاء أو ذات الإفـراز الداخلي (Endocrine glands) .

تعريـــــف الهـــــرمون :

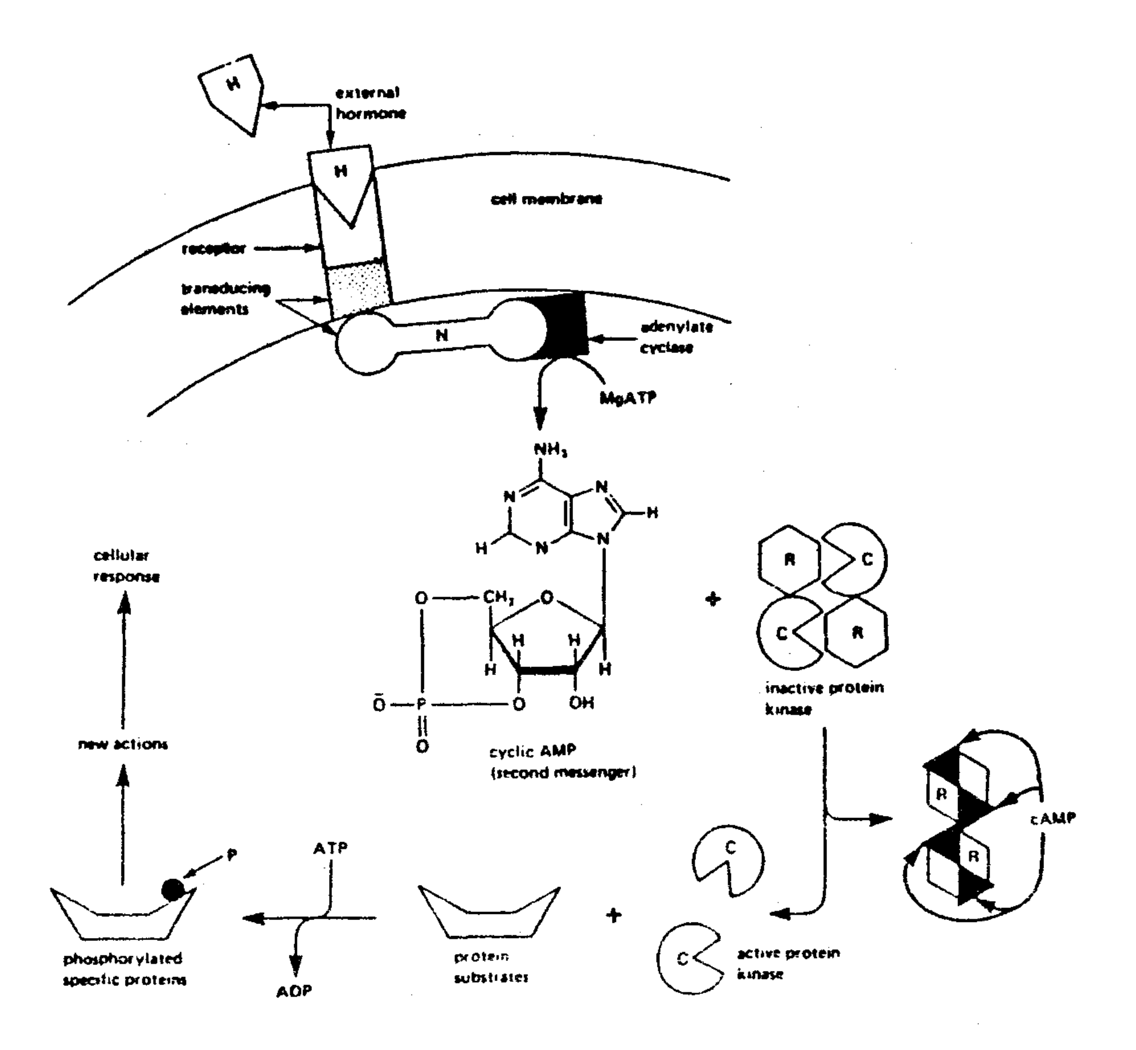
الهرمون هو أفراز الغدة الصماء . ولقد كان للعالمين الإنجليزين Starling and Bills عام ١٩٠٢ الفضل في هذه التسمية . حيث تعني كلمة هرمون باللاتينية (مثيـــر) . وبـالرغم من عدم مطابقة هذه التسمية للواقع تمامـا إلا أنهـا ظلـت سـائدة ومستعملة حتي الآن بجميـع لغات العالم . فعلي الرغم من أن معظم هذه الهرمونات مثيرة (Excitory) إلا أن بعضـا منهـا ذوتأثـير مثبـط (Inhibitory) مثـل الإنتروجاســترين (Entrigastrene) واليوروجاســـترين (Urogastrin) اللذان يقومان بتثبيط العصير المعدي وحركة الأمعاء علـي الـترتيب . وعمومـا فإن الهرمونات المثبطة قليلة إذا مـا قورنـت بالهرمونـات المثـيرة أو المنشـطة وهـو مـا دعـي إلي إستمرار الأخذ بهذه التسمية رغم عدم دقتها .

وإفراز الهرمونات ليس وقفا علي الغدد الصماء . فهرمون الإنسيولين اللازم لتنظيم سكر الدم يفرزه البنكرياس . كما تفرز الأطراف أو النهايات العصبية هرمون الأدرينالين والأسيتيل كولين كنتيجة لبعض المؤثرات العصبية ثم يتلاشي تأثيرها سريعا بتحللها بعد وقت قصير من إفرازها .ولوأن بعضامنها قد يتسرب إلي الدم حيث يكوم له بعض الآثار بجهات أخري من الجسم .

ميكانيكية تأثير الهرمون وتكوين الرسالة الثانية :

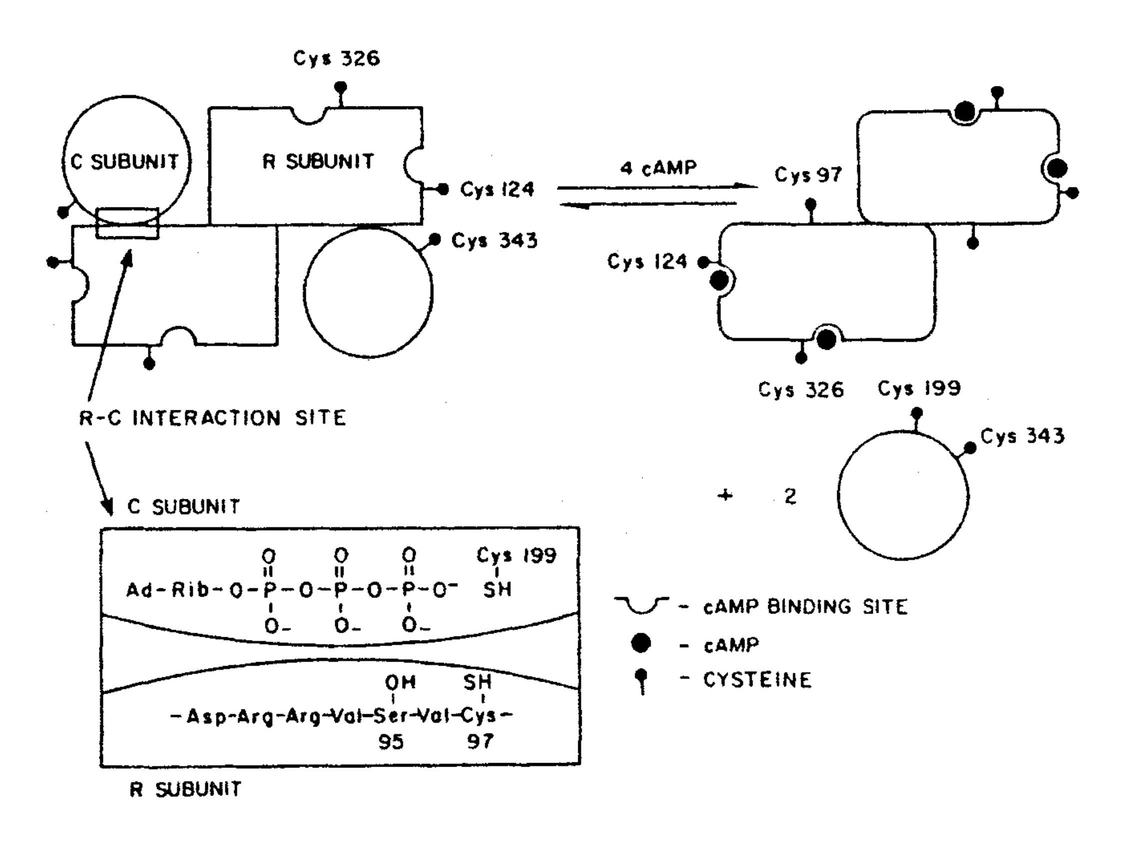
تبدأ التأثيرات الهرمونية عند إرتباط الهرمون بمستقبلة علي غشاء الخلية المستهدفة أو في سيتوبلازم تلك الخلية . ويتكون نتيجة لهذا الإرتباط رسالة ثانية (Second massenger) فالرسالة الثانية إذ عبارة عن المادة التي يزيد تركيزها الحقيقي أو النسبي داخل الخلية إستجابه لفعل هرمون معين بعد أن يرتبط ذلك الهرمون بمستقبلة علي جدار الخلية المستهدفة أو في سيتوبلازمها . وتنحصر وظيفة الرسالة الثانية في نقل إشارة الهرمون الأولية وترجمتها إلي تغيرات تمثيلية داخل الخلية المستهدفة لفعل ذلك الهرمون . ومن أمثلة الرسائل الثانية : الـ (cAMP) ـ والـ (cGMP) ـ وأيونات الكالسيوم سواء أكانت مصحوبةبالـ (Calmodulin) أو بدونه ـ حمض الأراكيدونيك ـ Inositol triphosphate - Diacyl - glycerol ـ والرسالة التي تبدو أنها تنظم إنزيم الـ Phosphoprotein phosphatase .

ويعطي الشكل التالي مثالا للهرمون الذي تكون رسالته الثانية هي زيادة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي(cAMP) . ويبين هذا الشكل أيضا الفكرة العامة لميكانيكية تنشيط إنزيم البروتين كيناز Protein kinase نتيجة لزيادة تركيز الـ (cAMP)



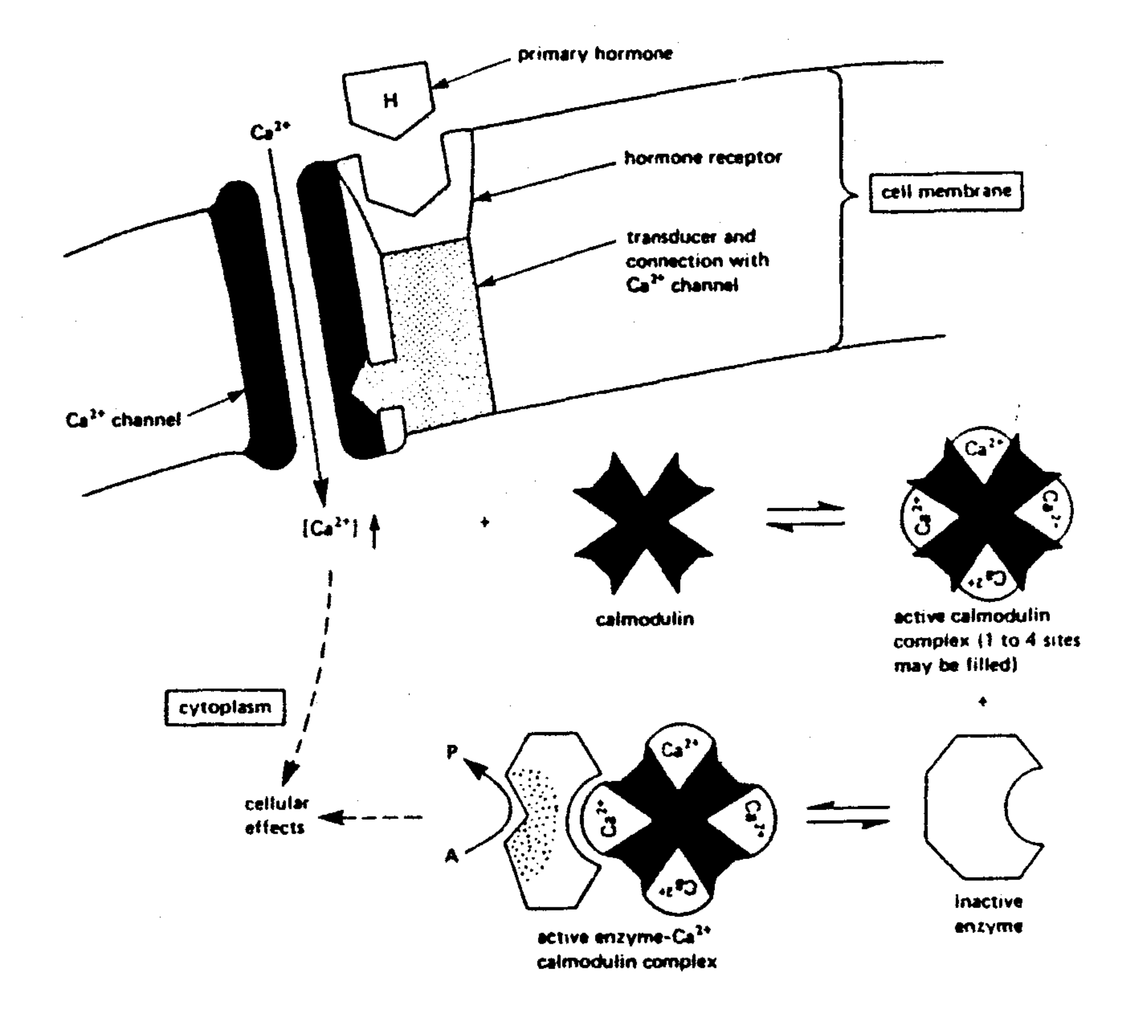
ويوضح الشكل التالي بعض التفاصيل لتأثيرات البروتين كيناز مشيرا إلي مكان حدوث التفاعل بين التحت وحدة التركيبية المنظمة (R) Regulatory subunit والتحت وحدة التركيبية المحفزة (C) Catalytic subunit ويؤدي إرتفاع مستوي (cAMP) في سيتوبلازم الخلية إلي تنشيط إنزيم أو إنزيمات البروتين كيناز وفسفرة Phosphorylation بروتين معين . ويمكن كتابة التفاعل النهائي لتنشيط إنزيم البروتين كيناز بالمعادلة الآتية :

$$R_2C_2 + 4\ (cAMP) = 2C + 2R\ .\ 4\ (cAMP)$$



من هذا الشكل نري بعض التفاصيل البيوكيميائية لتنشيط إنزيم الـ (Protein kinase II) في قلب الخنزير . وقد رسم البروتين كيناز الغير نشط جهة اليسار من الشكل كما يشير الرسم إلي مجاميع السلفوهيدريل (Sulfhydryl groups) والطبيعة البيوكيميائية لأماكن التفاعل بين التحت وحدات المنظمة (R) والمحفزة (C) . ويمثل الجزء من التحت وحدة المنظمة ـ المرسوم علي شكل مستطيل صغير ـ مكان حدوث الفسفرة الذاتية (autophosphorylation) وهو الـ (ser.95) المتبوع بالـ (cys.97) . وقد رسمت التحت وحدة المحفزة مرتبطة بالـ (cAMP) .

أما الميكانيكيات التي تشمل زيادة أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة ـ كرسالة ثانية ـ فلا زالت غامضة حتي الآن . ويقترح وجود نوع من التفاعل بين مستقبل الهرمون علي غشاء الخلية وعناصر قنوات الكالسيوم مباشرة . وهو ما يوضحه الشكل التالي.



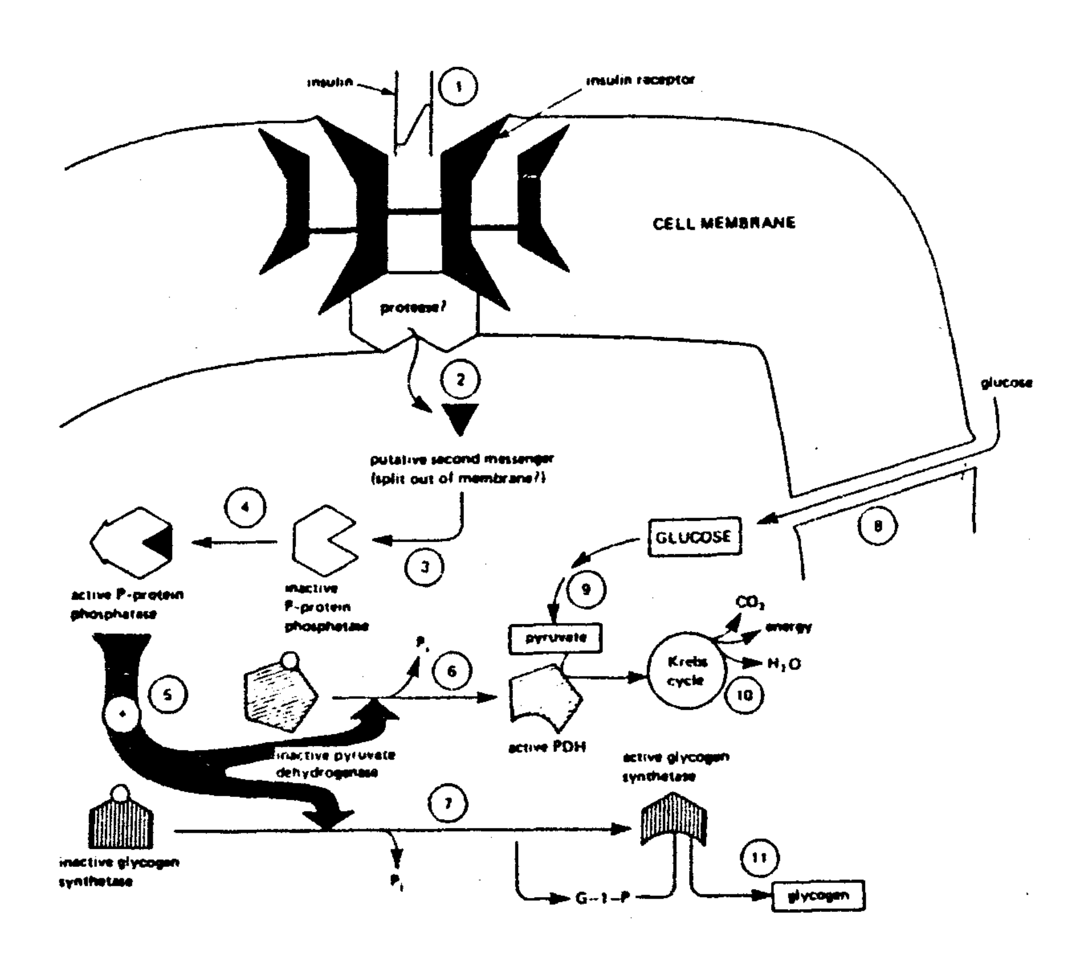
ويفترض في هذا الشكل تفاعل هرمون معين (H) ـ والذي قد يكون في العـادة عديـد ببتيـد ـ مع مستقبله على السطح الخارجي لغشاء الخليـة . ويـودي هـذا التفـاعل إلى حـدوث تغـيرات تركيبية تنبه ـ بطريق مباشر ـ فتـح مكونـات قنـوات أيونـات الكالسـيوم لتسـمح بمـرور تلـك الأيونـات إلى داخـل سـيتوبلازم الخليـة . تنبـه أيونـات الكالسيوم الداخلـة حـدوث بعـض التفـاعلات الكيميائيـة في الخليـة سـواء بمفردهـا مباشـرة أو بعـد إتحادهـا مـع الكـالميديولين (Calmedulin) . ويمكن للمركـب المكون من أيونات الكالسيـوم والكالميـديـولـين أن يرتبط

بإنزيمات معينة فينشطها . وتحدث أيونات الكالسيوم ـ سواء أكانت حرة أو مرتبطة بالكالميديولين ـ بعض التغيرات في عمليات التمثيل الغذائي داخل الخلية : مثل تكوين رسالة ثانية غير معروف طبيعتها حتي الآن والتي يمكن لها التأثير علي معدل إنتقال أيونات الكالسيوم ويمكن لنا أيضا إفتراض قدرة أيونات الكالسيوم علي الإرتباط بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي بطريقة خاصة حيث يفرز داخل السيتوبلازم نتيجة لتأثير الهرمون علي مستقبله خارج الخلية . وفي النهاية فإنه من الممكن أن تودي زيادة أيونات الكالسيوم داخل سيتوبلازم الخلية إلي تنبيه بعض المكونات الخلوية الأخري مثل الشبكة الإندوبلازمية (endoplasmic reticulum) أو الميتوكوندريا (Mitochondria) لتكوين مادة أخري إستجابة لهذا التنبيه . وقد تكون هذه المادة هرمونا لازما لعمليات التخلاق الخلوي (exocytosis) لأيونات الكالسيوم .

ولقد إفترض حديثا وجود نوع جديد من الرسالة الثانية ترجع إلي تأثير هرمون الإنسيولين أو أي مركب من عائلة المركبات الشبيهة أو عديدات ببتيد صغيرة يمكنها تنشيط إنزيمات الـ (Phosphoprotein phosphatase) والتي تودي تأثيراتها إلي تدفق العديد من التأثيرات التمثيلية الأخري .

ويلخص الشكل التالي تأثير الإنسيولين كرسالة ثانية . وفيه نري إرتباط الإنسيولين بمستقبله علي غشاء الخلية المستهدفة (الخطوة ١ في الرسم) . ويكون نتيجة لذلك تنبيه إنزيم البروتياز (protease) في غشاء الخلية (والذي قد يكون جزءا من مستقبل الإنسيولين) . تخرج من غشاء الخلية ـ نتيجة لتأثير هذا الإنزيم المنشط ـ رسالة ثانية . وقد تكون تلك الرسالة عديد ببتيد (الخطوة ٢ في الرسم) . ينبه إنزيم الـ (Phosphoprotein phosphatase) (الخطوات ٣ ، ٤) ـ الموجود في السائل الخلوي وعلي السطح الداخلي لغشاء الخلية ـ تكوين إنزيم الـ (glycogen synthetase) وإنزيم الـ (pyruvate dehydrogenase) (الخطوات٥ ، ٦)

وبدخول الدم المحتوي علي نسبه عالية من الجلوكوز ـ والذي أدي إلي زيادة معدل إفراز الإنسيولين ـ إلي خلية الكبد (الخطوة ٨) يتم تمثيل الجلوكوز إلي بيروفات (الخطوة ٩) ثم إلي (acetyl-Co A) ثم يتأكسد في دورة كريب (Kerbs cycle) (الخطوة ١٠) . وقد يتحول الجلوكوز إلي جليكوجين من خلال مسار إنزيم الـ (glycogen synthetase) (الخطوة ١١) . وتنظم هذه الخطوة بواسطة رسالة ثانية أخري .

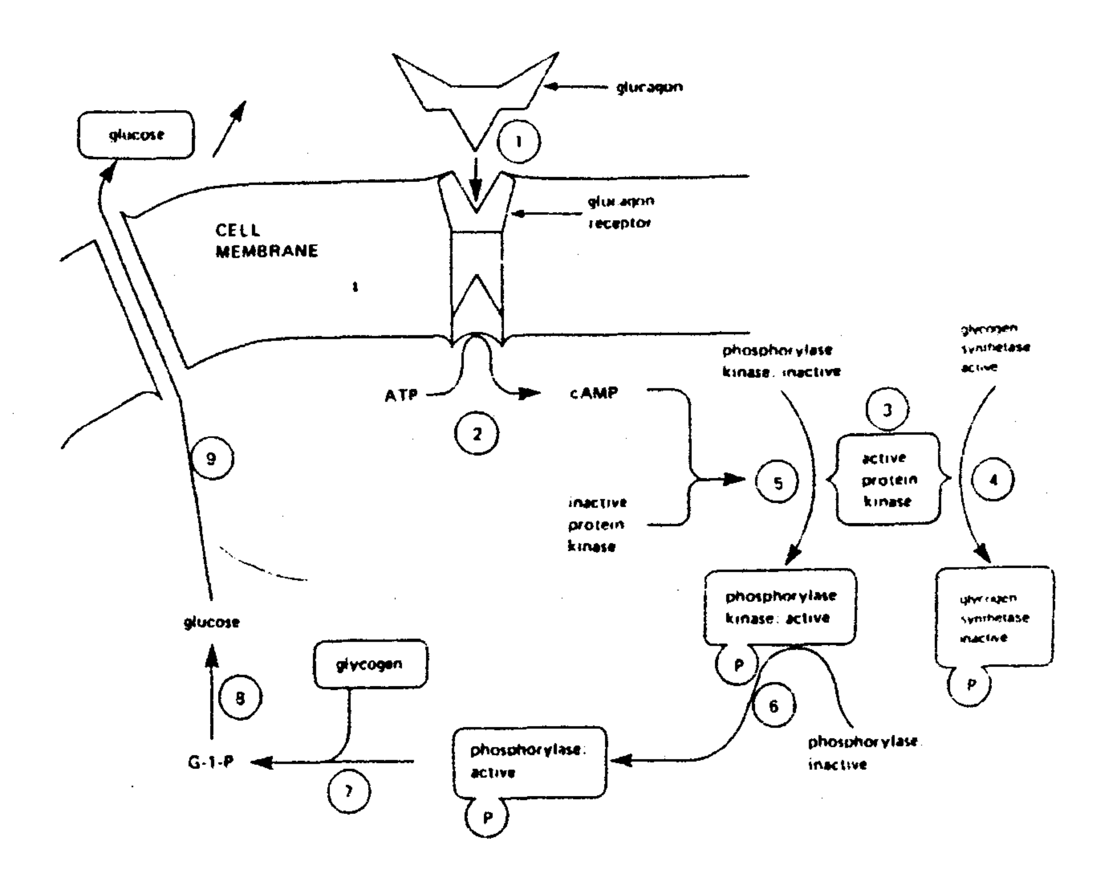


ميكانيكية تدفق التأثيرات الهرمونية Cascade mechanism :

تعرف ميكانيكية تدفق التأثيرات الهرمونية بأنها ذلك النظام الذي يعمل علي تكبير التأثيرات الهرمونية بما يمكن بمجموعة التأثيرات الأصلية أو الأولية للهرمون بتكوين مجموعة ثانية من التأثيرات أو التفاعلات ثم يقوم كل منها بتكوين مجموعة ثالثة من التفاعلات أو الإستجابات ... وهكذا . وتبدأ ميكانيكية تدفق التأثيرات الهرمونية البيوكيميائية التقليدية نتيجة لتأثير إرتباط الهرمون (الجلوكاجون في مثالنا هذا) بمستقبله علي سطح غشاء الخلية المستهدفة . ويؤدي ذلك إلي زيادة الـ (cAMP) كما سبق أن بينا . وقدنلاحظ هذا التدفق التأثيري علي هيئة تعديلات في مسار عمليات التمثيل الغذائي في الخلية مما ينشأ عنه إستجابة خلوية وهي تحليل الجليكوجين وتكوين الجلوكوز .

ويبين الشكل التالي تدفق الإشارة الهرمونية من الغشاء الخلوي إلي الإستجابة التمثيلية الخلوية وهي الجلوكاجون وتحليل الجليكوجين (Glucagon and glycogenolysis) . وفي هذا الشكل يرتبط الجلوكاجون بمستقبله علي غشاء الخلية المستهدفة (الخطوة ١) حيث ينبه نشاط إنزيم الـ (adenylate cyclase) . وقد يتم تنظيم ذلك عن طريق عامل وسيط علي السطح الداخلي لغشاء الخلية المواجه للسيتوبلازم (الخطوة ٢) . يؤدي ذلك إلي زيادة مستوي الـ (cAMP) الذي ينشط إنزيم الـ (protein kinase) (الخطوة ٣) بنفس الميكانيكية التي سبق أن بيناها . يحفز الـ (protein kinase) فسفرة الـ (Phosphorylase kinase) (الخطوة ٥) كما يحفز إنزيم الـ (Glycogen synthetase) النشط (الخطوة ٤) إلي تكوين الصورة الغير نشطة منه (الخطوة ٦) . مما يؤدي إلي تحليل الجليكوجين (glycogenolysis) (الخطوة ٧) وتكوين جلوكوز - ١ - فوسفات (Glucose - 1 - P) والذي يمثل إلي جلوكوز (الخطوة ٨) . ينتقل الجلوكوز خارج الخلية ثم إلي الدورة الدموية. وبذا نري تدفق التأثيرات البيولوجية حيث ينبه إرتباط الجلوكاجون بمستقبله إلي تتابع العديدمن التفاعلات المؤدية في النهاية إلي تكوين

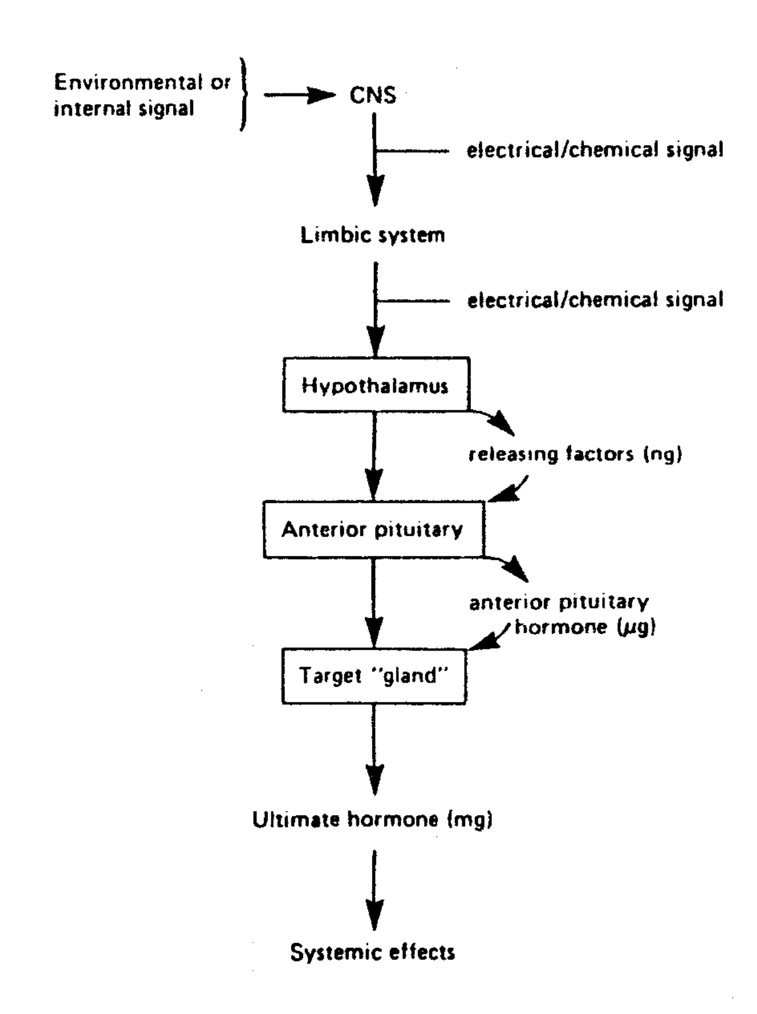
الجلوكوز عن طريق تحليل الجليكوجين وتعويض النقص الحادث في مستوي جلوكوز الدم .



هذا ويوجد مفهوم آخر هام لتدفق التأثيرات الهرمونية والذي يشمل تدفق التأثيرات البيوكيميائية عن طريق مجموعة من الإشارات صادرة من الجهاز العصبي المركزي (CNS) تمر من خلال الهيبوثالاماس وصولا إلي إفراز الهرمون النهائي .

وتنشأ تأثيرات تدفق الهرموني من إشارة من الجهاز العصبي المركزي إستجابه لتنبيهات تنشأ من أي من البيئة الداخلية (حدوث حالةمن عدم الثبات الذاتي) أو الخارجية (نتيجةحدوث مؤثر خاص في مكونات البيئة الخارجية) . تنتقل هذه الإشارة ـ إما عن طريق الإنتقال الكهربي أو الكيميائي ـ إلي الجهاز العصبي الطرفي (limbic system) ثم إلي الهيبوثالاماس.ونتيجة لذلك ـ تفرز الهيبوثالاماس هرمون إفراز مناسب في الدورة الدموية البابية

المغلقة بينها وبين النخامية الغدية . ويفرز هرمون الإفراز ـ الذي تتراوح فترة نصف العمر له من ٣ : ٧ دقائق ـ بكمية تقدر بالنانوجرام . ينبه هرمون الإفراز النخامية الغدية لإفراز هرمون خاص ذو فترة نصف عمر ٢٠ دقيقة أو أكثر وبكمية تقدر بالميكروجرام . ينبه هرمون النخامية إفراز الهرمون النهائي (ultimate hormone) بكمية تقدر بالمليجرام وذو فترة ثبات طويلة نسبيا . ويرتبط الهرمون النهائي بمستقبله الموجود في أنواع عديدة من الخلايا محدثا مجموعة من التأثيرات التمثيلية المختلفة فيها .



تقسيم الهرمونات

تختلف الأسس التي يني عليها تقسيم الهرمونات فقد يني التقسيم علي أساس طبيعة التركيب الكيميائي للهرمونات أوعلي أساس مصدر إفرازها أو علي أساس المسافة بين مصدر إفرازها ومكان حدوث تأثيراتها البيولوجية . وفيما يلي شرحا لأهم طرق تقسيم الهرمونات :

أولا : تقسيم الهرمونات علي أساس تركيبها الكيميائي :

تقسم الهرونات إلي مجاميع علي أساس من تركيبها الكيميائي : تلك المجاميع هي الإستيرويدات Steroids وعديدات الببتيد Polypeptides ومشتقات للأحماض الأمينية أوالدهنية Amino acids or Fatty acids - derived compounds .

وفيما يلي أهم أقسام الهرمونات مبنيا علي أساس طبيعة تركيبها الكيميائي :

١ - الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية Amono acid - drived hormones:

مثل الإبنفرين - والنوإبنفرين - والهستامين - الأسيتايل كولين - والدوبامين - والسيراتونين - والميلاتونين - والأكتوبامين - والثيروكسين - والثيرونين ثلاثي اليود .

٢ - الهرمونات المشتقة من الأحماض الدهنية Fatty acid - drived hormones :

مثل البروستاجلاندين - البروستاسيكلين - والثرومبوكسان - والليوكوترينات

٣ - الهرمونات الإستيرويديه Steroid hormones :

مثل الألدوستيرون - والكورتيزول - والإستروجينات - والبروجستينات - والأندروجينات - والمشتقات التمثيلية لفيتامين D_3 .

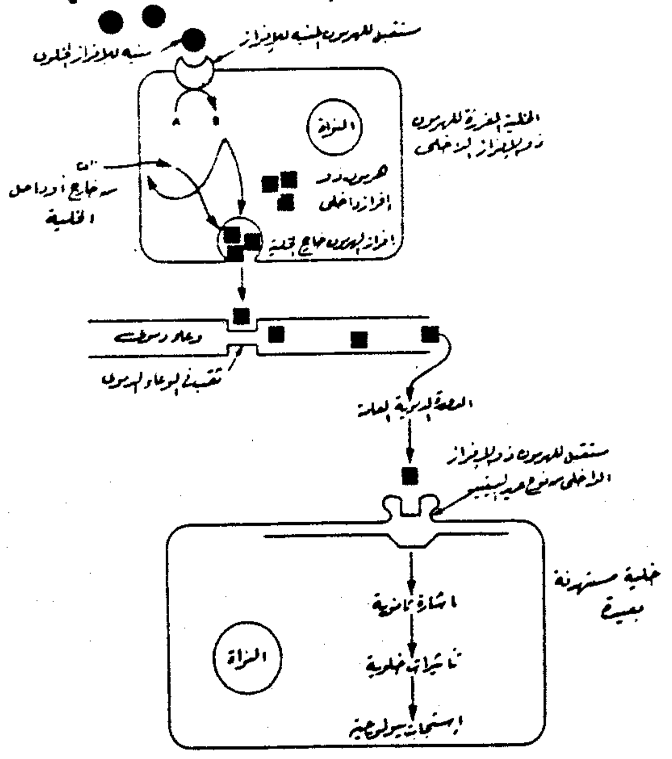
٤ - الهرمونات عديدة الببتيدات Polypeptides hormones :

مثل هرمون النمو - والبرولاكتين - وهرمونات الهيوثالاماس الإفرازية - وهرمونات النخامية الغدية المنبهة مثل الـ - LH - FSH - ACTH - TSH والكالسيتونين - والباراثيرويد - والثيميك هرمون- والإنسولين - والجلوكاجون ..... وغيرها .

ولقد أعتبرت معظم هذه الأقسام النواتج الأساسية لنشاط الغدد الصماء . حيث يتم تخليقها وتخزينها داخل خلايا الغدة إنتظارا للإشارة المناسبة لإفرازها عن طريق ما يسمي بالتخلاق

الخلوي أو الـ (Exocytosis) إلي تيار الدم . وفي حالة الهرمونات عديدة الببتيدات تظهر مشكلة انفاذية من الفراغ البين خلوي (extracellular espace) إلي داخل الأوعية الدموية الدقيقة حيث تكون هذه الأوعية في العادة من الدقة بحيث لا تسمح - من الناحية النظرية - بنفاذ هذه المركبات عالية الأوزان الجزيئية إلي داخلها لتسير مع تيار الدم فيها .وتوجد علي جدر تلك الأوعية الدموية أجزاء رقيقة أو فتحات (fenestration) تسمح بمرور تلك المركبات من خلالها إلي داخل تيار الدم .عندئذ تنتقل تلك المركبات الهرمونية إلي مسافات بعيدة بواسطة تيار الدم لتصل إلي الخلايا المستهدفة لتأثيراتها البيولوجية والتي تحتوي علي تركيزات عالية من المستقبلات المتخصصة إما علي جدرها كما هو الحال بالنسبة للهرمونات عديدة الببتيدات وبعض الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية أو في داخل سيتوبلازمها أو أنويتها كما في الهرمونات الإستيرويدية . وتوجد مستقبلات الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية مثل الثيروكسين أو الثيرونين ثلاثي اليود triiodothyronine داخل نواة تلك الخلايا المستهدفة لتأثيراتها البيولوجية ضمن تكوينها الجيني(nuclear genome).

ويصور الشكل التالي منظر عام لخلية ذات افراز داخلي وطريقة افراز الهرمون الخاص بها ثم لنتقاله عن طريق الاوعية الدموية ثم ميكانيكية تأثيرة علي الخلية المستهدفة .



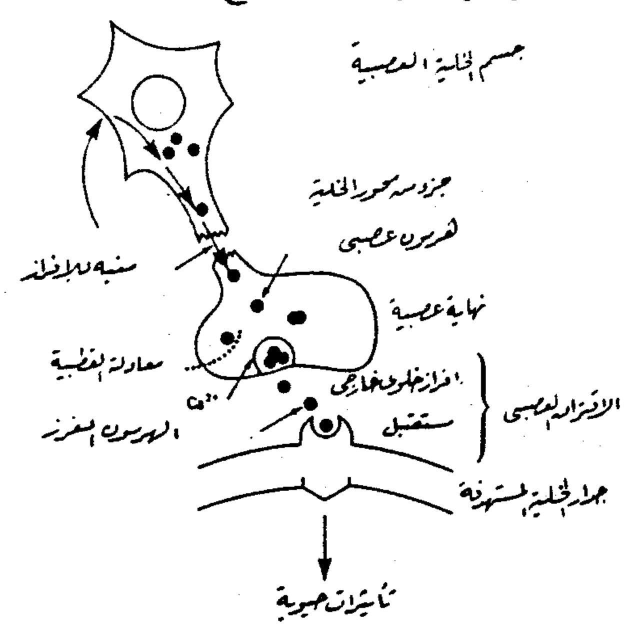
ثانيا : تقسيم الهرمونات حسب المسافة بين مكان تكوينها ومكان تأثيرها :

وبتقدم الوقت زادت القناعة بضرورة إعادة الأسس التي يبني عليها تعريف أو تحديد الهرمون حيث ظهرت من الدلائل العلمية مثلا ما يدعو إلي الاعتقاد بأنه قد تكون كل من الهرمونات المعروفة وما يسمي بالناقلات العصبية (neurotransmitters) مركبات أكثر تشابها من كونها أكثر إختلافا . وعليه أصبحنا نتعامل مع الإبنفرين epinephrine كهرمون نخاع غدة فوق الكلية adrenal medulla والنورإبنفرين norepinephrine كناقل عصبي neurotransmitter علي الرغم من تشابه تركيباتهما الكيميائية وتداخل نشاطيهما البيولوجي علي الخلايا الوعائية. كما يتضح من تركيبهما البنائي الآتي :

إبنفرين = إدرينالين . نورإبنفرين = نورادرينالين ..

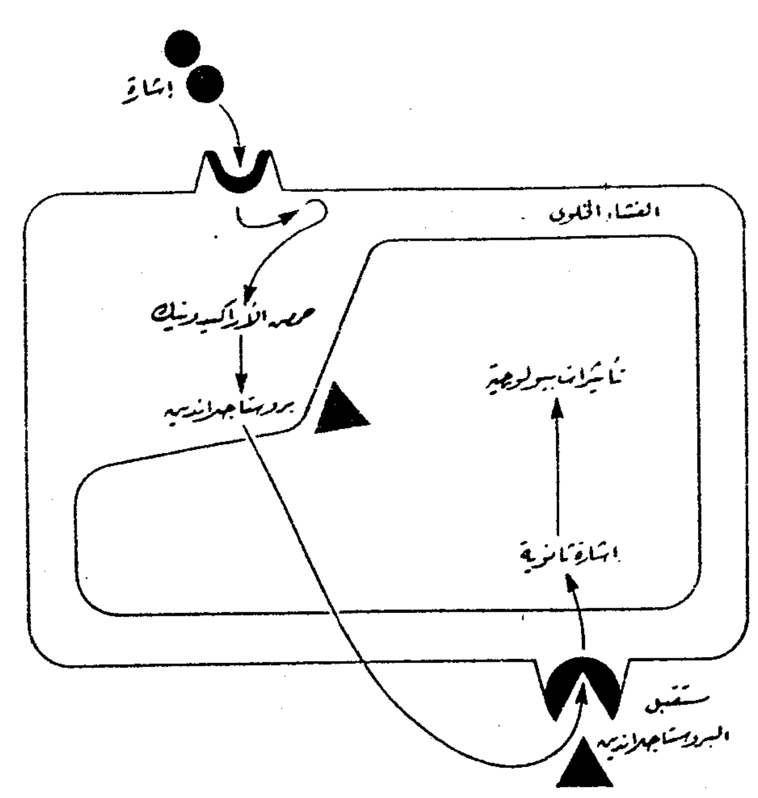
مقارنة بين التركيب الكيميائي لهرمون الإبنفرين والناقل العصبي نورإبنفرين

ويمكن تعريف الهرمونات ذات النشاط العصبي والتي تعمل عند الإقترانات العصبية (Synapses) بأنها هرمونات ذات أفرازجانبي (Paracrine) حيث تفرز هذه الهرمونات بنفس الطريقة التقليدية التي يتم بها إفراز الهرمونات العادية للغدد ذات الإفراز الداخلي Endocrine إلا أنها تنتقل إلي مسافات قصيرة أو محدودة كما يتضح من الشكل التوضيحي الآتي .



ويعتبر البيتا اندورفين β endorphin والانكفالينـات enkephalins مـن أحـدث أمثلـة المـواد ذات الإفراز الجانبي في بعض الأحيان أو ذات الإفراز الداخلي Endocrine في أحيان أخري .

وأخيرا يجب أن نميز قسم آخر حديث من الهرمونات والتي يمكن وضعها تحت إسـم الهرمونات ذات الإفراز الذاتي (autocrine) وهـي هرمونـات يتـم تخليقهـا وإفرازهـا بواسـطة نفس الخلية التي تؤثر عليها كما يمكن أن تؤثر علي الخلايا المجاورة لها . ومن الأمثلة علي تلك الهرمونات البروستاجلاندينات prostaglandins وبعض مشـابهاتها مثـل الثرومبوكسـونات Thromboxones اللوكوترينـات leukotrienes والبروستاسـيكلين Prostacyclin ويعمـل الأخير كهرمون ذو إفراز داخلي في بعض الأحيان .



مثال لهرمون الإفراز الذاتي والذي يؤثر على نفس الخلية التي تقوم بإفرازه - قد يصل الهرمون إلى مستقبله على نفس الخلية دون أن يفرز خارجياً أولا.

وعليه يمكن تصور ثلاثة مجاميع رئيسية من الهرمونات قسمت علي أساس دائرة تأثيراتها وليس علي أساس تركيبها الكيميائي أو طبيعة مستقبلاتها :

١ - الهرمونات ذات الإفراز الداخلي Endocrine hormones

٢ - الهرمونات ذات الإفراز الجانبي Papacrine hormones

٣ - الهرمونات ذات الإفراز الذاتي Auocrine hormones

هذا ولقد تم ترتيب هذه المجموعات الهرمونية تنازليا علي أساس طول المسافة بين مكان تكوينها وإفرازها ومكان تأثيرها. ويمكن تلخيص تقسيم الهرمونات علي أساس مسافة تأثيرها في الجدول التالي حيث تبين العلامة (+) نوع الافراز :

Class	Endocrine	Paracrine	Autocrine
Polypeptide	++++	(+)	
Steroid	++++		
Amino acid -derived	++++	++++	
Fatty acid - drived	+		++++

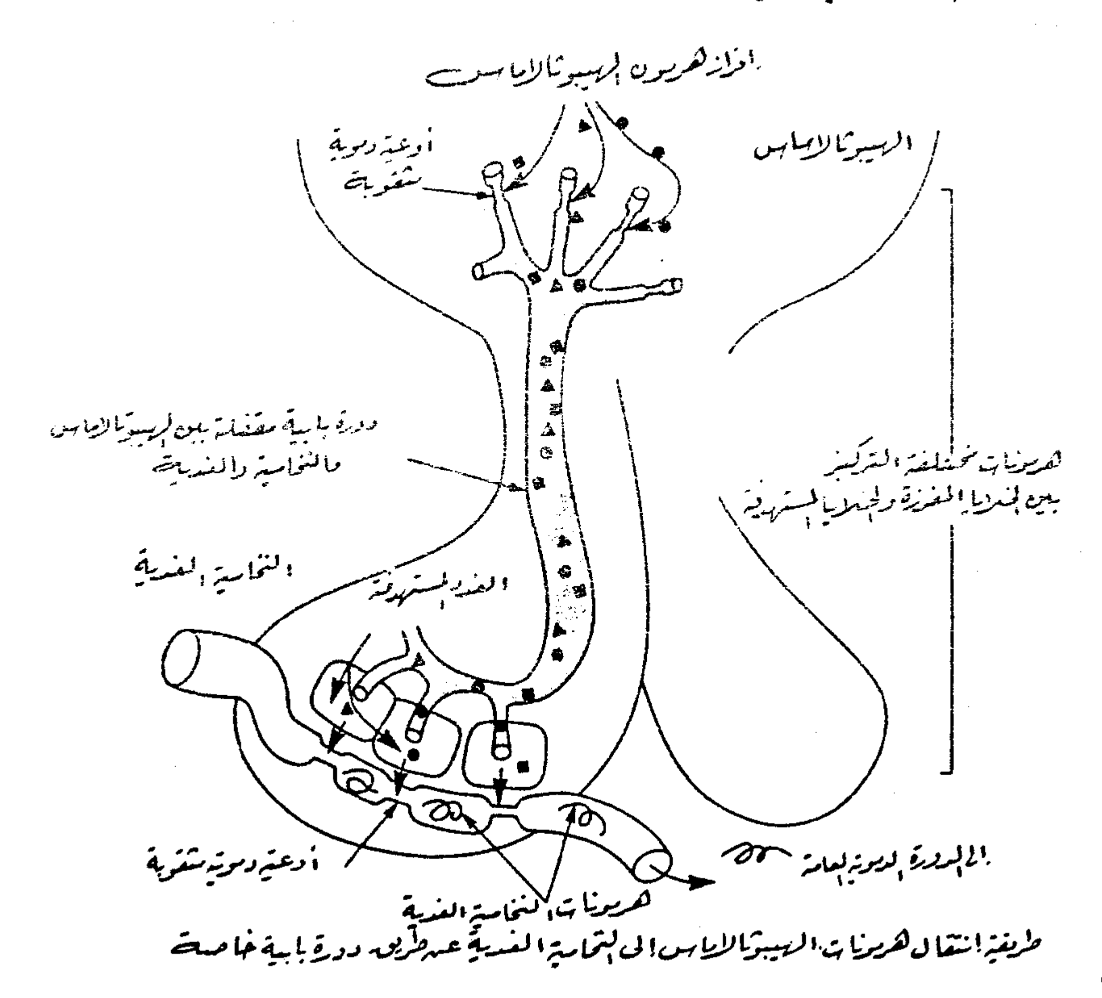
وتعني الكلمة Endocrine القسم من الهرمونات التي تفرز بواسطة التخلاق الخلوي exocytosis عادة وتنتقل بواسطة تيار الدم إلي مسافة بعيدة نسبيا حيث الخلايا المستهدفة لفعلها (Target cells)

أما كلمة Paracrine فتعني أن الخلية تفرز هذا القسم من الهرمونات حيث تنتقل إلي مسافة قصيرة أو إلي الخلايا المجاورة والتي تعتبر الخلايا المستهدفة لفعلها .

وتعني كلمة Autocrine إفراز هذا القسم من الهرمونات بواسطة خلية هي في ذاتها مستهدفة لفعل هذا الهرمون نظرا لوجود مستقبل له علي جدارها .

ويجدر بنا من أن نذكر أن الطبيعة عادة ما تنشئ نـوع مـن الآليـة بجـانب إسـتخدام مستقبلات الهرمونات لتضمن وصول الهرمون ـ والذي عادة ما يفرز بكميات دقيقة ـ إلي الخلايا المستهدفة لتأثيرها أثناء إنتقالها خـلال الـدورة الدمويـة وليس إلي أبعـد مـن ذلـك . ولكل

من الهرمونات ذات الإفراز الجانبي paracrine والهرمونات ذات الإفراز الذاتي autocrine مـيزة فطرية تمكنها من ذلك بجانب كونها قد تنتقل خلال دورة دموية بابية مقفلة وهوما ينطبق علي هرمونـات الهيبوثالامـاس الإفرازيـة hypothalamic releasing hormones والـتي تنتـج في الهيبوثالاماس وتنتقل إلي النخامية الغدية حيث توجد الخلايا المستهدفة لفعلها عن طريق الدورة البابية النخاميـة الهيبوثالامية Hypopheseal - hypothalamo portal cerculation وهـو مـا يوضحه الرسم التخطيطي التالي :



طريقة انتقال هرمونات الهيبوثالاماس الى النخامية الغدية عن طريق دورة بابية خاصة

ثالثا : تقسيم الهرمونات حسب مصادر تكوينها وإفرازها :

وهناك طريقة أخري لتقسيم الهرمونات مبنية علي أساس مصدر تكوينها وإفرازها فتقسم الهرمونات إلي : هرمونات الهيبوثالاماس - هرمونات النخامية الغدية - هرمونات النخامية العصبية - هرمونات الدرقية - هرمونات الجاردرقية - هرمونات قشرة الأدرينال - هرمونان نخاع الأدرينال - هرمونات الخصية - هرمونات المبيض - هرمونات الجسم الأصفر - هرمونات المشيمة - هرمونات القناة المعدية المعوية - هرمونات الكلية - هرمونات التيموسية - هرمونات الغدة الصنوبرية ... ... الخ .

وتتميز الهرمونات بصفة عامة بإنخفاض أوزانها الجزيئية وبذا يمكن مرورها بسهولة خلال أغشية الخلايا المفرزة لها إلي الدم أو من الدم إلي الخلايا التي تؤثر عليها .

ولقد أمكن تحضير الكثير من الهرمونات صناعيا علي هيئة مواد كيميائية لها نفس التأثير الفسيولوجي للهرمونات الطبيعية . كما أمكن تحوير بعض المركبات لتغيير مفعولها الفسيولوجي من ناحية مدة التأثير أو تعديل هذا التأثير إلي ناحية معينة . والأمثلة علي ذلك كثيرة نذكر منها علي سبيل المثال الأدرينالين والنورأدرينالين والثيروكسين وهرمونات الجنس . وبذا أصبح ثمنها زهيدا نسبيا مما ساعد علي تعميم إستعمالها في الطب العلاجي البشري أو البيطري وبذا ظهرت آثار ذلك من الناحية العلاجية والإنتاجية .

وليست درجة إفراز الهرمونات ثابتة . فيفرز بعضها بصفة مستمرة مع زيادة إفرازها تحت ظروف خاصة مثل هرمونات الدرقية وقشرة فوق الكلية بينما يكون إفراز البعض الآخر دوريا كالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية وهرمونات الخصية في الذكر والمبيض في الأنثي . كما أن منها ما يفرز عند الحاجة اليها فقط مثل هرمونات نخاع غدة فوق الكلية وهرمونات جزر لانجرهانز في البنكرياس .

ولا تتراكم أو تخزن الهرمونات في الجسم لأنها سريعة التحلل والتلف والإخراج فلا يستمر عملها بعد إنقضاء الحاجة التي أدت إلي إفرازها . وعليه فإذا أخفقت أي غدة في أداء عملها بإستمرار أو إنخفض أو إنعدم إفرازها لهرموناتها وأريد تعويض النقص الحادث وجب إعطاء هرمون أو هرمونات هذه الغدة بجرعات صغيرة وعلي فترات متباعدة حتي نصل إلي علاج مستمر . ولعل أبرز الأمثلة علي ذلك ما يستدعيه فشل البنكرياس في إفراز هرمون الإنسيولين من ضرورة حقن المريض يوميا بهذا الهرمون تعويضا له عن هذا النقص .

العوامل المؤثرة علي فعل الهرمون :

يتوقف تأثير أي هرمون علي عوامل عدة نذكر منها ما يلي :

١) كمية الهرمون المفرز من الغدة حيث يزداد التأثير البيولوجي للهرمون بزيادة كمية المفرز منه والعكس صحيح .

٢) وجود بعض الهرمونات الأخري المتعارضة أو المتعاونة معه . فلا تستطيع الغدة الدرقية أن تفرز الثيروكسين في غياب هرمون الـ Thyrotrophic وهو هرمون النخامية المنبه لافرازه وعموما يجب التنويه إلي أنه ليس لأي هرمون المقدرة علي تنبيه أو تثبيط الغدة التي تفرزه

٣) وجود كميات كافية من مواد معينة مثل الفيتامينات أو بعض العناصر الأخري. فهرمون الدرقية مثلا لا يتكون في غياب عنصر اليود كما يلزم فيتامين (C) لعمل قشرة غدة فوق الكلية وفيتامين (E) لعمل الغدد التناسلية وفيتامين (B) لعمل الدرقية والجاردرقية

٤) وجود أو عدم وجود مضادات الهرمونات مثل الثيوريا والثيوراسيل المضادة للثيروكسين.

٥) وجود النسيج أو العضو الذي يؤثر عليه الهرمون . فليس للهرمونات المنبهة للغدد الجنسية مثلا أي تأثير إذا حقنت في حيوانات مخصية أو منزوع مبايضها .

أهم الطرق المتبعة لدراسة التأثيرات البيولوجية للهرمونات :

إن للأبحاث في مجال الهرمونات آفاق كثيرة ومتشعبة الطرق والأساليب إذ تتبع طرق كثيرة ومتعددة لدراسة التأثيرات البيولوجيةلمختلف الهرمونات نذكر من أهمها ما يلي :

١) إزالة أو إستئصال العضو أو الغدة التي تقوم بإفراز الهرمون المراد دراسة تأثيراته البيولوجية ثم دراسة الآثار المترتبة علي هذا الإستئصال . إلا أنه قد يصادف إستعمال هذه الطريقة بعض الصعوبات مثل نفوق الحيوان فور إستئصال هذه الغدة كما يحدث عند إستئصال الغدة الجاردرقية أو قشرة غدة فوق الكلية . أو أن يكون النفوق مسبوقا بأعراض شديدة ويحدث بعد فترة قصيرة من إستئصال الغدة كما يحدث عند إستئصال البنكرياس . إلا أنه ـ من جهة أخري ـ لا يصاحب إستئصال بعض الغدد نفوق الحيوان كما يحدث عند إستئصال الدرقية أو الغدد الجنسية ففي مثل هذه الحالات تفيد هذه الطريقة من الدراسة.

٢) دراسة تأثيرحقن الهرمون بكميات كبيرة في أي من الإنسان أو الحيوان .

٣) غرس غدة معينة أو جزء منها أو حقن مستخلصها في حيوان إستؤصلت منه هذه الغدة بعد دراسة تأثيرات إستئصال الغدة ثم دراسة تأثيرات الحقن أو الزرع للتأكد من تأثيرات إفرازات الغدة تحت الدراسة .

٤) دراسة الأعراض المختلفة للهرمونات إذا زادت أوقلت نسبتها عمايلزم الجسم في الأحوال العادية. ثم إقتراح طرق علاج تلك الأعراض . ويمكن علاج أعراض زيادة إفراز هرمون ما بإستئصال جزء من الغدة المفرزة له كما يحدث في حالة زيادةنشاط الغدة الدرقية.كما يمكن علاج أعراض نقص إفراز هرمون آخر بتزويد المريض بالجرعات الازمة من هذا الهرمون . ولقد أدي التقدم العلمي الحديث في الأساليب الجراحية والكيمياء التحليلية إلي نتائج عظيمة في هذا المجال .

٥) تحضير الهرمونات من مستخلصات الغدد الحيوانية وتنقيتها ومعرفة تركيبها وطبيعتها الكيميائية ثم دراسة التأثيرات الحيوية لتلك الهرمونات علي كل من الحيوانات الطبيعية أو المستأصل غددها .

٦) وقدبدأ الإهتمام بتقدير الهرمونات في الدم والبول وأعضاء الجسم المختلفة بيولوجيا إلا أن الإتجاه الحديث يهدف إلي إستبدال هذه الطرق بالطرق الكيميائية أو طرق تقديرات المناعة الإشعاعية (RIA) لدقتها وسهولة وسرعة إجرائها . إلا أنه لا تزال هناك طرق بيولوجية - بالنسبة لبعض الهرمونات البروتينية - أقوي وأدق في الوقت الحاضرمن الطرق الكيميائية . ولتقدير الهرمونات تطبيقات عملية هامة في تشخيص الأمراض وعلاجها . فيساعد تقدير الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones في البول مثلا علي تشخيص حدوث الحمل .

٧) دراسة العوامل المختلفة التي تؤثر علي عمل الغدد الصماء وعلاقة هذه الغدد بغيرها من الغدد الأخري .

الغـــــــدة النخاميـــــــــــة

The hypophysis or The Pituitary gland

تعتبر الغدة النخامية أهم الغدد الصماء في الجسم . حيث تقوم بتنظيم عمـل الغـدد الأخـري لما لها من مقدرة علي إفرازالهرمونات المتخصصة في تنظيم نشاط كل غدة من الغدد الصماء الأخري . ولذا تعرف الغدة النخامية في المراجع العلمية بأنها (سيدة الغـــدد master gland) أو المايسترو.

المـــــــــوقع :

تقع الغدة النخامية داخل السرج التركي أو الحفرة النخامية (Sella turcica) في العظم الإسفيني (Sphenoid bone) وتتصل بقاع البطين الثالث للمخ (Third ventricle) عن طريق ساق(stalk) .

الشـــــكل الظاهـــــري (المورفولوجي):

الغدة النخامية صغيرة الحجم جدا تزن ٠٣ر جم في الدجـاج و ١رجـم في الأغنـام و٥ر١ جم في الماشية . وتنقسم الغدة إلي جزئين رئيسيين حسب المنشأ والوظيفة هما :

١) النخامية الغديـــة Adenohypophysis وتنشأمن الإكتودرم الفمي.وتنقسم إلي ثلاثة أجزاء مميزة:

١) النخامية القاعديـــــة Pars distalis .

٢) النخامية الوسطـــــي Pars intermedia .

٣) النخامية الأنبوبيـــــة Pars tuberalis .

٢) النخامية العصبيـــــــة Neurohpophysis وتنشأ من الإكتودرم العصبي Neural ectoderm من قاع سرير المخ أو الدماغ المتوسط Diencephalon ويمكن تقسيمها إلي قسمين رئيسيين هما

١) القمـــــع Infundibulum الذي يمكن تقسيمة إلي :

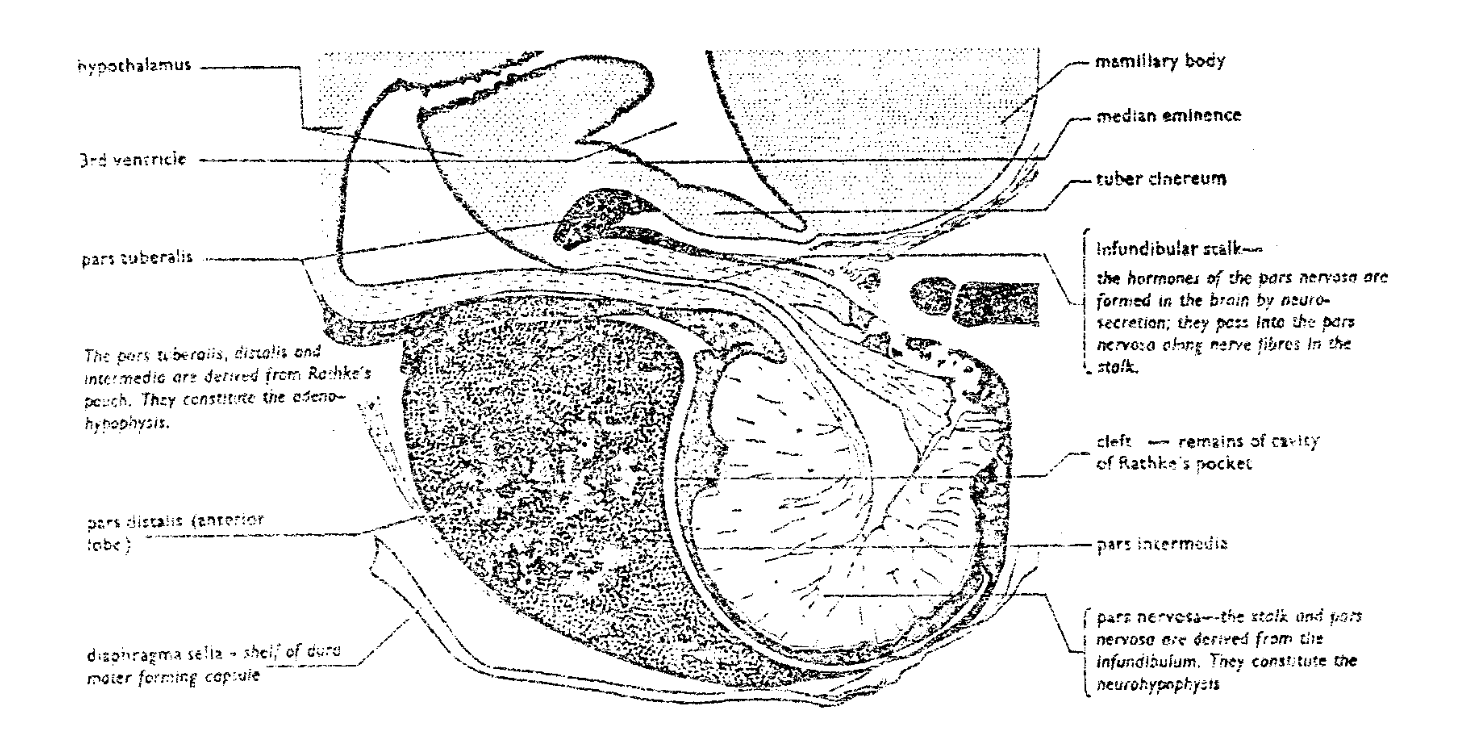
أ) ســاق القمــــع Infundibular stalk .

ب) النتـــــوء المتوسط Median eminence .

٢) الجـــــزء العصبي Pars nervosa

وتكون النخامية القاعدية Pars distalis ما يسمي بالفص الأمامي للغدة Anterior lobe بينما تكون النخامية الوسطي Pars intermedia مع الجزء العصبي Pars nervosa من الجزء العصبي Pars nervosa من النخامية العصبية Neurohypophysis ما يسمي بالفص الخلفي للغدة Posterior lobe كما قد يسمي كل من ساق القمع infundubular stalk والنتوء المتوسط Median eminence بساق النخامية Hypophyseal stalk .

والرسم التخطيطي التالي يوضح الشكل الظاهري للغدة النخامية في القطة :



التركيب الخلـــوي (الهستولوجي) :

سنتناول فيما يلي المكونات الخلوية لكل حزء من أحزاء الغدة النخامية السابق الإشارة اليه

أولا : النخاميـــة القاعـــــدية Pars distalis :

وتعتبر من أكبر أجزاء الغدة النخامية حجما . وتتكون من أحبال من الخلايا الطلائية المدعمة بألياف شبكية Reticular fibres وتظهر الجيوب الغدية Sinusoids بين أحبال الخلايا الطلائية . وتنقسم هذه الخلايا الطلائية إلي نوعين من الخلايا المميزة هي :

١) خلايا خالية غير قابلة للصبغ Empty looking chromophobes .

٢) خلايا محببة قابلة للصبـــغ Granule containing chromophobes .

وهـي التي تحتـوي علي حبيبات قابلة للصبغ بأي من الصبغات المستعملة. ويمكن تقسيمها إلي مجموعتين تختلف الواحدة منها عن الأخري في مدي قابليتها للصبغ بنوع معين من الصبغات :

أ) خلايا حامضية الصبغ (Acidophilic cells) وهي التي تحتوي علي حبيبات تقبل الصبغ بالصبغات الحامضية مثل صبغة الـ Orange (G) . وتنقسم هذه الخلايا إلي نوعين هما :

١) خلايا Somatotroph المفـــرزة لهرمون النمـــو (GH or STH) ويـتراوح قـــطر الحبيبات الإفرازية ٣٠٠ : ٣٥٠ مليميكرون وهي خلايا مثالية Typical cell .

٢) خلايا Mammotroph المفرزة لهرمون البرولاكتين (PRL) ويتراوح قـطر الحبيبات الإفرازية ٦٠٠ : ٩٠٠ مليميكرون . وهي عبارة عن خلايا كبيرة مستديرة تختلف في الشكل . تحتوي علي حبيبات أفرازية بيضاوية الشكل. ويزيد عدد تلك الخــلايا أثناء الحمل وإدرار اللبن وتظهر الليزوسومات أكثر وضوحا عند إيقاف إفراز تلك الخلايا .

ب) خــلايا قاعدية الصبغ (Basophilic cells) وهي التي تحتـوي علي حبيبـــات قابلة للصبغ بالصبغات القاعدية وذلك لإحتوائها علي الجليـــكوبروتينات كما يمكن صبغها بصبغة الأنيلين الأزرق Anilline blue والصبغات الأخري . ويمكن تمييزها إلي خمسة أنواع من الخلايا :

١) خـلايا Folliculotroph المفرزة لهرمون الـ (FSH) وهي خـلايا ذات حسم كبـــير مستدير . يحتوي علي شبكة إندوبلازمية خشنة . وربما تلعب أجسام جولجي فيــها بدور في تخليق الشق الكربوهيدراتي في هرمون الـ (FSH) . وتبلغ قطر حبيبات الإفــراز فيها حوالي ٢٠٠ مليميكرون .

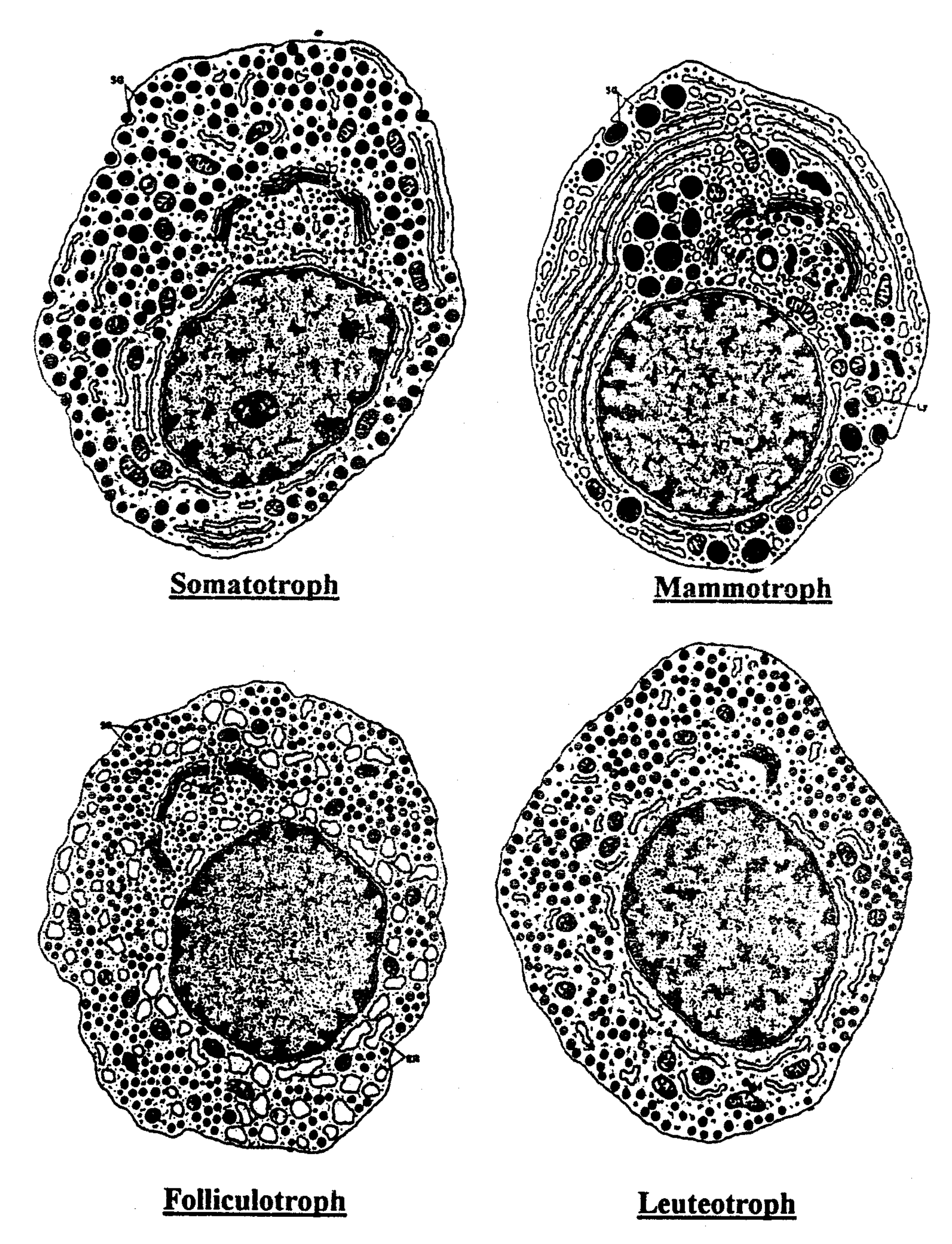
٢) خلايا Leuteotroph المفــرزة لهرمــون الـ (LH) وتحتــوي علي حبيبات إفرازية أكبر قليلا من حبيبات الإفراز في خـلايا Gonadotroph حيث تبلغ ٢٥٠ مليميكرون .

٣) خلايا Thyrotroph المفرزة لهرمون الـ (TSH) وهي أصــغر الخلايا حجما . غـــير منتظمة في الشكل مفلطحة النواة وتحتوي علي حبيبات إفرازية أصغر يــتراوح أقطارها بين ١٢٠ : ١٥٠ مليميكرون .

٤) خلايا Corticotroph المفرزة لهرمون الـ (ACTH) وهي خلايا كبـــيرة الحجم ذات شكل غير منتظم وترتبط الحبيبات الإفرازية بأجسام جولجي . ويعتقد تكوين الجاسترين (Gastrin) في تلك الخلايا وتبلغ قطر الحبيبات الإفرازية حوالي ٢٠٠ مليميكرون .

٥) خلايا Melanocyte - stimulating hormone cell المفرزة لهرمــون (MSH) وهي عبــارة عن خــلايا في طبقــات قليلة تقــع ما بين النخـامية القاعدية والنخامية العصبية وتشــابهة تلك الخـــــلايا مع خلايا الـ Corticotroph مما يدعــو إلي الإعتــقاد بأن لخلايا الـ Corticotroph القدرة علي إفراز هرمون الـ (MSH) .

وفيما يلي نورد رسومات تبين تركيــب والشـكل العـام لمختلـف خلايـا النخاميـة القاعديـة السبعة السابق ذكرها :

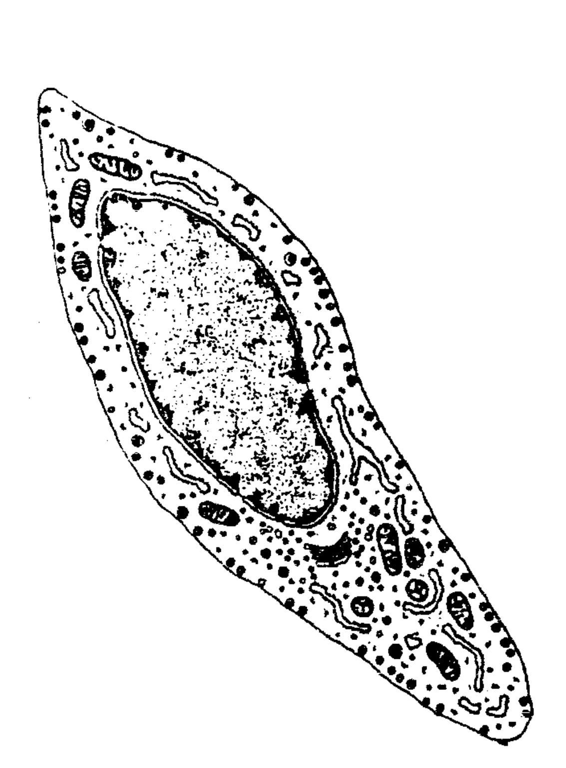


Somatotroph

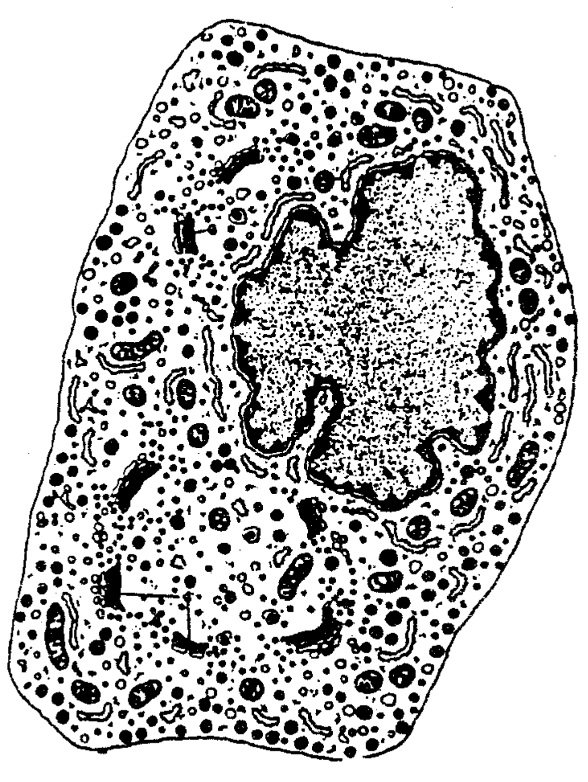
Mammotroph

Folliculotroph

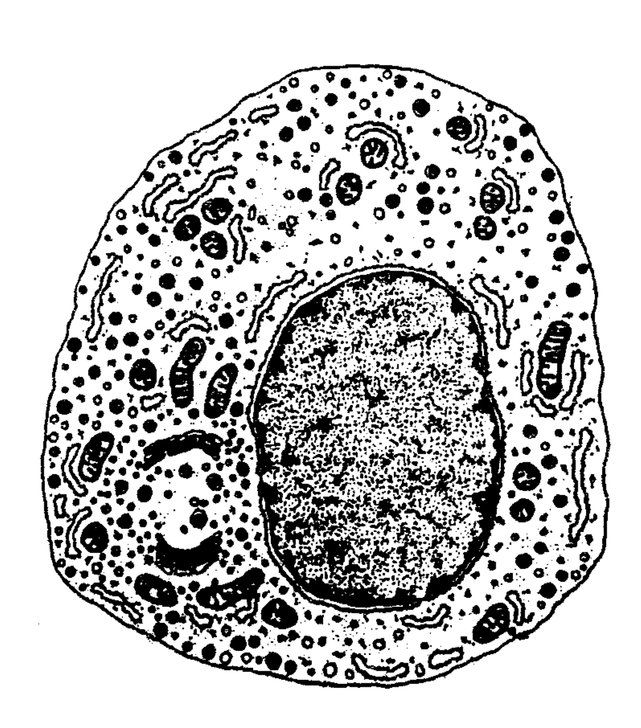
Leuteotroph



Thyrotroph



Corticotroph



Melanotroph

ثانيا : النخاميـــــة المتوسطـــــة Pars intermidia :

تقع النخامية المتوسطة بين الجزء العصبي Pars nervosa والنخامية القاعدية Pars distalis وتكون جزءا صغيرا نسبيا من الغدة النخامية كما أنها ضعيفـة التميـيز وأقـل في الإمـداد الدمـوي مـن النخامية القاعدية . وخلاياها رائقة خالية من الحبيبات . إلا أنها قد تحتوي علي حبيبات رقيقة قاعدية الصبغ . ولقد ثبت أن خلايا النخامية المتوسطة تقـوم بتكويـن وإفـراز الهرمـون المنبـه لتكويـن صبغـة الميلانين (MSH) Melanocyte stimulating hormone .

ثالثا : النخاميـــــة الأنبوبيـــــة Pars tuberalis :

يتميز هذا لجزء بغناه بالإمداد الدموي ويرجع ذلـك الي كونـه يحمـل الـدم الوريـدي البـابي للغدة النخامية من النتوء المتوسط إلي النخامية المتوسطة . ويتكون من خلايا غير محببة قـد تحـاط ـ في بعض الأحيان ـ بفراغات غير منتظمة تحتوي علي مواد غروية . ولم يعرف حتي الآن دور هـذا الجـزء في الإفراز الهرموني .

رابعا : النخامية العصبية Neurohypophysis :

إن المكونات الأساسية للنخامية العصبية هي مجموعة من محاور الخلايـا العصبيـة الغديـة الـتي تقع أجسامها في أنوية معينة من الهيبوثالاماس Hypothalamus . وتمر هـذه المحـاور إلي أسـفل خلايـا ساق القمع لتنتهي في الجزء العصبي من النخامية العصبية Pars nervosa حيـث تظهـر مـواد حبيبيـة عصبية إفرازية Granular neurosecretory materials في كل من الخلايا العصبية ومحاورها وهي قابلة للصبغ بصبغات خاصة . وتحمل هذه المواد هرمونـين مميزين يعـرف أحدهمـا بـالهرمون المـانع لإدرار البـول Antiduritic hormone (ADH) بينمـا يسـمي الهرمـون الآخـر بالأوكسـيتوزين Oxytosin hormone وعليه ساد الإعتقاد علي تجمع هذين الهرمونين في الجزء العصبي من النخاميـة العصبيـة بعـد تكونهما في الخلايا العصبية الإفرازية الواقعة في النواة الفـوق بصريـة Supra optic nuclei والنـواة الجاربطنية أو الدرنية Paraventricular nuclei للهيبوثالاماس .



التطور الجنيني للغدة النخامية The embryonic development of pituitary:

تنشأ الغدة النخامية أثناء التطور الجنيني من منشئين هما :

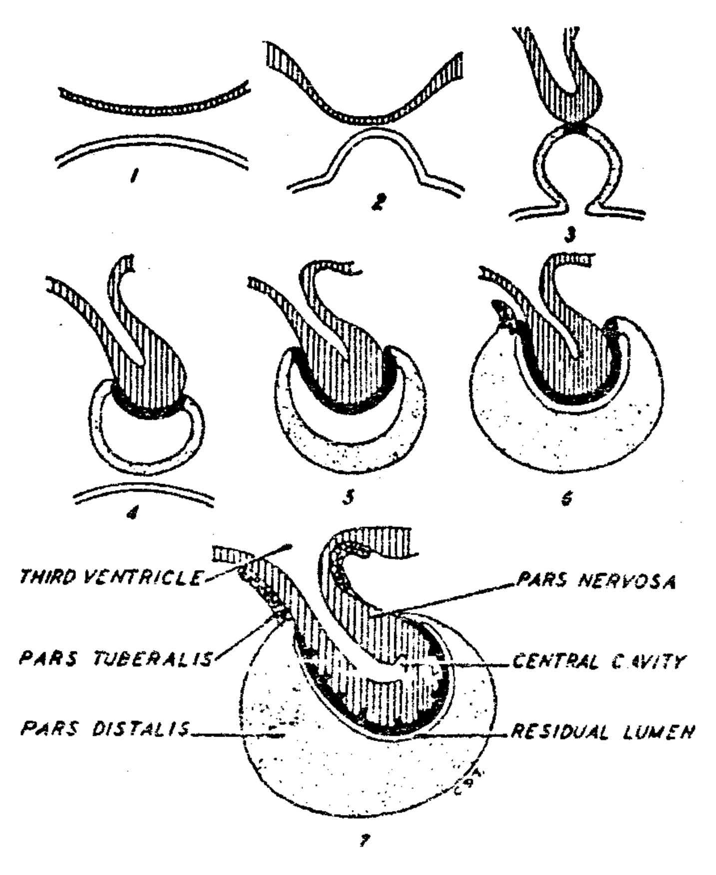
١) الإكتـــودرم الفـــمي Oral or Buccal ectoderm ويكون كل من النخامية القاعدية والنخامية المتوسطة والنخامية الأنبوبية (الفص الأمامي للغدة).

٢) الإكتـــــودرم العصبي Neural ectodem ويكون القمع والجزء العصبي Pars nervosa (الفص الخلفي للغدة) .

وينمو الفص الأمامي من النسيج الإكتودرمي المبطن لسقف الفـم الأولي ويبـدأ النمـو علي شكل جيب صغير يسمي جيـب راسـك Pouch of Rathke الـذي ينمـو إلي أعلـي في إتجـاه المـخ الأمامي مكونا عنق إسطواني الشكل يستطيل ثم يضمحل بعد ذلك . يـزداد الجـدار الأمـامي لجيـب راسك بدرجة كبيرة في حين يصبح الجدار الخلفي رقيقا نسبيا . أما تجويف الجيب فيصبح علي شكل شق ضيق في الغدة بعد ذلك حيث يكون الشق المتبقي Resedual cleft ويكون الجدار الأمامي لجيب راسـك الجزء القاعدي للغدة النخامية Pars distalis بينمـا يكـون الجـدار الخلفـي الجـزء المتوسـط Pars intermedia أما الجزء الأمامي فيستطيل مكونا الجزء الأنبوبي Pars tuberalis .

وتتكون النخامية العصبية نتيجة نمو الإكتودرم العصبي كما سـبق ذكـره وذلـك علي هيئـة نتوء إسطواني ينشا من قاع البطين الثالث للمخ الذي ينمو لأسفل حتي يتصل بجيب راسك ويستمر إتصاله بالمخ عن طريق عنق طويل ضيق مرتبط بالمخ الأمامي أو بأرضية البطين الثالث مكونا القمع أو البوق Infundibulum . ويتحول قاع هذا النتوء أو الكيس الأنبوبي إلي كتلة من الخلايا مكونة الجزء العصبي Pars nervosa الذي يقـترب مـن النخاميـة المتوسـطة Pars intermedia مكونـا النخاميـة العصبية Neurohypophysisوالذي يسمي أحيانا بالفص الخلفي للغدة النخامية Posterior lobe .

ويمكن تصوير التطور الجنيني للغدة النخامية بالرسم التخطيطي التالي :



الإمداد الدموي للغدة النخامية The blood supply of the pituitary :

يتم الإمداد الدموي الشرياني للغدة النخامية عن طريق شريانين نخاميين :

١) الشريان النخامي العلوي أو الأمامي (SHA) Superior hypophyseal artery .

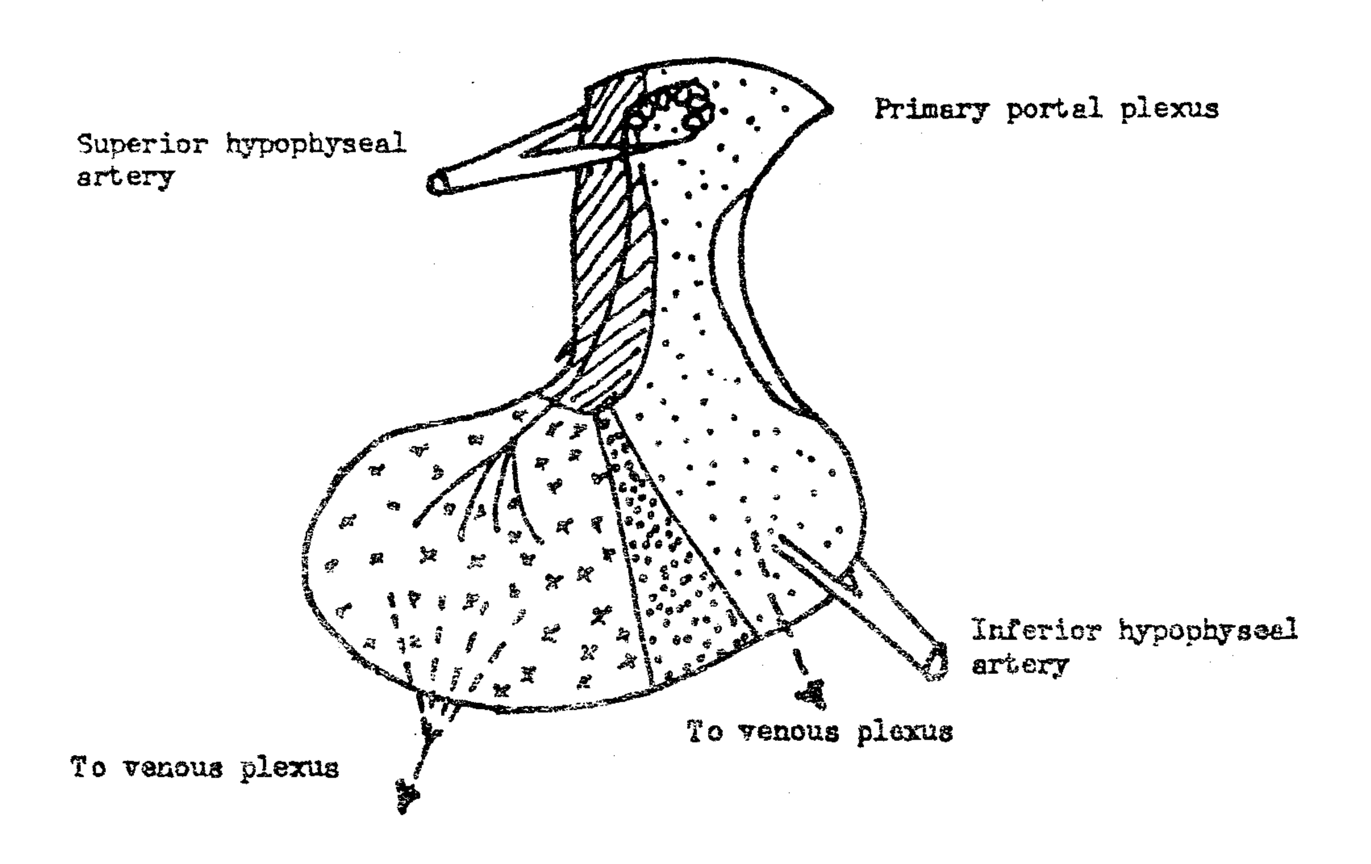
وهو فرع من فروع الشريان السباتي الداخلي Internal caroted artery يقوم بتغذيةالفص الأمامي للغدة.حيث يتفرع إلي شراين عديدة أصغرفأصغر يغذي بعضها النخامية القاعدية بالدم مباشرة بينما يمر البعض الآخر بالنخاميـــة الأنبوبيـــة مكونا الضفـــيرة الدموية البابيـــة الأولية Primary portal plexus حيث يمر الدم عن طريق الدورة الدموية البابية النخامية الهيبوثالاميـة Hypothalamo - hypophyseal portal cerculation (HHPC) إلي الضفيرة الوريدية .

٢) الشريان النخامي السفلي أو الخلفي (IHA) Inferior hypophyseal artery .

ينشأ من الشريان السباتي الداخلي أيضا . ويغذي الجزء العصبي .

ويخرج الدم الوريدي من الهيبوثالاماس ليدخل إلي النخامية عن طريق الجهاز البابي النخامي الذي يتصل بالدورة الوريدية عن طريـق الأوردة النخاميـة الأماميـة Anterior hypophyseal veins والتي تتصـل بالفـص الأمـامي للغـدة النخـامية كما تتصـل بالأوردة النخامـة الخلفيـة Posterior hypophyseal veins التي تتصل بالجزء العصبي للغدة . ثم تتجمع كل هـذه الأوردة بعـد ذلك في وريد واحد مشترك أو مجمع Collecting vein .

ويمكن توضيح ذلك بالرسم التالي :



الإمداد العصبي للغدة النخامية The nerve supply of the pituitary :

١) النخامية الغدية : تتدفق التنبيهات العصبية (عوامل الإفراز من الهيبوثالاماس) إلي النخامية الغدية عن طريق الدم حيث لا يوجد أي نوع من الأعصاب المغذية لها . أما الجزء الأنبوبي فيغذيه الأعصاب السمبثاوية من الضفيرة السباتية Caroted plexus

٢) النخامية العصبية : يتم الإمداد العصبي للنخامية العصبية عن طريق المحاور العصبية والتي تكون الياف عصبية غير مغمدة تخرج من نواتي الهيبوثالاماس الفوق بصرية Supra optic والجاربطنية Paraventricular لتمر خلال عنق الغدة مكونة قناتين الأولي تصل بين النواه الفوق بصرية في الهيبوثالاماس والنخامية العصبية وتسمي Supraoptic hypophyseal tract بينما تصل الثانية ما بين النواة الجاربطنية في الهيبوثالاماس والنخامية العصبية Paraventricular - hypophyseal tract . وتعمل هذه القنوات كأنابيب موصلة لهرموني الفازوبرسين والأوكسيتوزين حيث تنقلهما من أماكن تكوينهما في الهيبوثالاماس لأماكن تخزينهما في النخامية العصبية . لحين إفرازهما من النخامية العصبية وفق تنبيهات خاصة بذلك سيأتي ذكرها في حينه .

التركيب الكيميائي والتأثيرات البيولوجية

هرمونات النخامية الغدية

يوضح البيانات في الجدول التالي أهم الصفات التركيبية لمختلف هرمونات النخامية الغدية . ولقد عمدنا في ترتيب معلومات ذلك الجدول إلي الإهتمام ببيان الهرمونات المرتبطة معا تركيبيا Structurally related لما لذلك من أهمية خاصة في معرفة أسباب التداخل بين تأثيراتهما البيولوجية كما بينا فترة نصف العمر في الدم بالدقيقة (t 1/2 in blood in min) والوزن الجزيئي (Molecular weight) وعدد الاحماض الامينية الداخلة في تركيب كل هرمون من تلك الهرمونات . بالاضافة الي ذلك فلقد ضمنا الجدول ملاحظات علي التركيب الكيميائي Comments on structure

ونود هنا أن نشير إلي أن الوحدات التي يرمز اليها بالرمز (الفا α) تكون أما متشابهة أو متطابقة تركيبيا ويمكن إستبدالها معليا بين هرمونات LH , FSH , TSH وتختص بمساعدة الهرمون علي النفاذ من خلال غشاء الخلية وتنبيه إنزيم الـ Adenylate cyclase بينما تحدد الوحدة (بيتا β) النشاط الهرموني المميز . كما أنها تعتبر المحدد المناعي للهرمون Immunological determinate ويقع عليها العبء في التعرف علي المستقبل المتخصص علي الخلايا المتأثرة به .

Hormone			$t_{1/2}$ in blood (min)	Molecular weight (K = 1000)	Comments on structure
GH		Structurally related	30	21.5K (191 amino acids in human)	Single chain: 2 S–S bonds
PRL			—	23K (199 amino acids in ovine)	Single chain: 3 S–S bonds
TSH		Structurally related	30	28.3K (211 amino acids in human)	Glycoprotein: 16% carbohydrate, 2 subunits (α-β_1)[a]
FSH	GTH		240	34K (210 amino acids in human)	16% carbohydrate, 2 subunits (α-β_2)[a]; contains S–S bonds
LH			30	28.5K (204 amino acids in human)	15.5% carbohydrate, 2 subunits (α-β_3)[a], contains S–S bonds
ACTH		Structurally related	15	4.5K (39 amino acids in human)	Open chain: homology with β-LPH and MSH
MSH α			—	— (13 amino acids in human)	Linear change: heptapeptide common to α- and β-MSH,
MSH β				3K (22 amino acids in human)	ACTH, β-LPH, and γ-LPH
β-LPH β, γ			—	9.5K (91 amino acids in human)	Open chain: β-LPH is precursor of β-endorphin, enkephalins (ACTH + β-LPH encoded by same mRNA)

وفيما يلي نورد أهم الخصائص التركيبية والتأثيرات البيولوجية لهرمونات النخامية الغدية :

١ - هـــــرمون النمــــــو :

Growth Hormone (GH) , Somatotropin , Somatic Atimulating Hormone (STH):

يبلغ الوزن الجزيئي لهرمون النمو في الأنسان ٢١٥٠٠ حيث يحتوي علي ١٩١ حمضا أمينيا . وتبلغ فترة نصف العمر له في الدم ٣٠ دقيقة . ويتشابه هرمون النمو ــ إلي حد كبير ــ مع هرمون البرولاكتين Prolactin . وتترتب الاحماض الأمينية الداخلة في تركيب هرمون النمو في سلسلة مفردة تحتوي علي رابطتين كبريتيتين (2 S - S) كما يتبين من الشكل التالي :

```
Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala
His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala
Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser
Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln
Gln Lys Ser Asn Leu Gln Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser
Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
Tyr Gly Ala Ser Asn Ser Asp Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu
Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly
Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp
Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met
Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly
Ser Cys Gly Phe
```

ويمكن تصوير تتابع الأحماض الامينية في جزئ هرمون النمو في الانسان وكـذا تتـابع النيوكليوتيـدات في ال mRNA المتكون من ال DNA فيما يلي : (نقلا عن Goeddel وآخرون عام ١٩٧٩ - بمجلــة Nature الصـادرة في لنــــدن صفحـة ٢٨١ وصفحـات ٥٤٤ : ٥٤٨ Macmillan Journals Limited).

```
                                                    10                                                    20
       Met Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu
AATTCT ATG TTC CCA ACT ATA CCA CTA TCT CGT CTA TTC GAT AAC GCT ATG CTT CGT GCT CAT CGT CTT
                                                30                                                    40
           His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln
           CAT CAG CTG GCC UUU GAC ACC UAC CAG GAG UUU GAA GAA GCC UAU AUC CCA AAG GAA CAG
                                                50                                                    60
           Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr
           AAG UAU UCA UUC CUG CAG AAC CCC CAG ACC UCC CUC UGU UUC UCA GAG UCU AUU CCG ACA
                                                70                                                    80
           Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
           CCC UCC AAC AGG GAG GAA ACA CAA CAG AAA UCC AAC CUA GAG CUG CUC CGC AUC UCC CUG
                                                90                                                   100
           Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser
           CUG CUC AUC CAG UCG UGG CUG GAG CCC GUG CAG UUC CUC AGG AGU GUC UUC GCC AAC AGC
                                               110                                                   120
           Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly
           CUA GUG UAC GGC GCC UCU GAC AGC AAC GUC UAU GAC CUC CUA AAG GAC CUA GAG GAA GGC
                                               130                                                   140
           Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys
           AUC CAA ACG CUG AUG GGG AGG CUG GAA GAU GGC AGC CCC CGG ACU GGG CAG AUC UUC AAG
                                               150                                                   160
           Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
           CAG ACC UAC AGC AAG UUC GAC ACA AAC UCA CAC AAC GAU GAC GCA CUA CUC AAG AAC UAC
                                               170                                                   180
           Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val
           GGG CUG CUC UAC UGC UUC AGG AAG GAC AUG GAC AAG GUC GAG ACA UUC CUG CGC AUC GUG
                                               190
           Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Stop
           CAG UGC CGC UCU GUG GAG GGC AGC UGU GGC UUC UAG CUGCCCGGGUGGCAUCCCUGUGACCCCUCCC
           CAGUGCCUCUCCUGGCC
```

تتابع الاحماض الامينية ونيوكليوتيدات ال mRNA هرمون النمو الآدمي

ولقد تم العثور علي صور عديدة متحورة إنزيميا من هرمون النمو . ومن أبرزها الصورة من الهرمون ذات الوزن الجزيئي ٢٠٠٠٠ والتي تقل عن الصورة الحقيقية للهرمون بمقدار ١٠٠٠ : ٢٠٠٠ وزن جزيئي نتيجة لغياب الأحماض الأمينية الموجودة علي المواقع من ٣٢ الي ٤٦ . ولهذه الصورة المتحورة من الهرمون تأثير الهرمون الطبيعي من حيث نشاطه في تشجيع النمو إلا أنه ليس لها النشاط المشابه لهرمون الأنسولين والذي عادة ما يكون مصاحبا للهرمون الطبيعي . وتمثل هذه الصورة المتحورة من الهرمون حوالي ١٥٪ من كمية هرمون النمو الموجودة بالنخامية الغدية في الانسان .

هذا ولقد أمكن إنتاج هرمون النمو الحيواني في البكتيريا عن طريق إستخدام تكنولوجيا إعادة تكوين الحمض النووي DNA والمسماه Recombinate DNA Technology وترجع التأثيرات الهرمونية لهرمون النمو إلي الجزء من تتابع الأحماض الأمينية الموجودة علي ثلثيه الأماميين عند النهاية الأمينية N - terminal أما الثلث الباقي الموجود عند النهاية الكربوكسيلية C - terminal فهو المسئول عن ثبات أو حفظ تركيب الجزئ . أما في هرمون النمو البقري فيعطي الجزء من تتابع الأحماض الأمينية من ٩٦ : ١٣٣ تأثير الـ Somatomidin في كونه ينبه الكبرتة Sulfation في العظم وتخليق الـ DNA في الخلايا . ويمكن إنشقاق الجزء من الأحماض الأمنية من ١٧٧ حتي ١٩١ بواسطة إنزيمات الببتيداز Endopeptidases وقد يكون لهذا الجزء تأثيرات خاصة علي سطح الخلية في التجارب خارج الخلية (in vitro) حيث يثبط معدل إرتباط الإنسولين بمستقبلاته .

ويصور الشكل التالي الإطار العام للعوامل المؤثرة علي معدل أفراز هرمون النمو وتاثيراته .

تنظيم أفراز هرمون النمو وتاثيراته العامة



من هذا الرسم نري أنه ـ علي مستوي تاثيرات الهيبوثالاماس ـ فإن للعديد من الخلايا العصبية الأمينية الإفراز Amenergic neurons القدرة علي إحداث تأثيرات علي معدل إفراز هرمون النمو . ونتبين في الرسم من الخلايا العصبية ما يأتي :

١ - الخلايا العصبية المفرزة للكاتيكولامين Catecholaminergic neurons والتي قد تنبه إفراز عامل إفراز هرمون النمو (GRH) من الهيبوثالاماس .

٢ - الخلايا العصبية المفرزة للسيراتونين Seratonergic neurons مثلها في ذلك مثل الخلايا العصبية المفرزة للبيتاإندورفين β - endorphinergic neurons والتي تستطيع تنبيه إفراز هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) من نهاياتها العصبية .

٣ - الخلايا العصبية المفرزة للميلاتونين Melatonergic neurons وكذا الميلاتونين المفرز من الغدة الصنوبرية Pineal gland يمكنها من تنبيه إفراز عامل تثبيط إفراز هرمون النمو المعروف بإسم (GIF) Somatostatin or من الخلايا المنتجة له في الهيبوثالاماس والمعروفة بإسم Somatostatinergic neurons حيث تعمل علي تثبيط إفراز هرمون النمو (GH) من الخلايا المنتجة له في النخامية الغدية Somatotrophs .

وترتبط كل هذه الخلايا العصبية الوسطية interneurons بالعديد من الظروف البيئية ـ والتي تنتقل تأثيراتها عبر الجهاز العصبي المركزي ـ مثل إنخفاض سكر الدم Hypoglycemia والنشاط العضلي والإجهاد الجراحي .

ويؤثر إفرازات الخلايا رقم (١) ، (٢) إيجابيا بينما تؤثر الخلايا رقم (٣) سلبيا علي معدل إفراز هرمون النمو من خلايا ال Somatotroph وينتقل هرمون النمو في الدورة الدموية بتركيز يصل إلي ٣ نانوجرام / ملليلتر من الدم وبمعدل يومي يصل الي ١ : ٤ ميلليجرام في الانسان .

ولهرمون النمو العديد من التاثيرات الهرمونية نوجزها فيما يلي :

١ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي الخلايا الدهنية Fat depots حيث يعمل علي زيادة الأحماض الدهنية الحرة عن طريق زيادة معدل إنحلال الدهون Lipolysis وربما تشمل هذه العملية فسفرة إنزيم الليباز لثلاثي الجلسريدات Phosphorylation of triglyceride Lipase .

٢ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي جدر الأوعية الدموية حيث تحلل عديدات التسكر Polysaccharide إلي جلوكوز يدخل الدورة الدموية .

٣ - وتشير نتائج الأبحاث إلي تفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي جدر خلايا (A) في البنكرياس مسببا إفراز الجلوكاجون الذي يعمل علي زيادة جلوكوز الدم بتحويل الجليكوجين إلي جلوكوز . إلا أن هذا التأثير لا زال محل شك حتي الآن .

٤ - يتفاعل هرمون النمو مع مستقبلاته علي جدر خلايا الكبد والكلية والعضلات حيث يحدث إفراز السوماتوميدينات Somatomedins في الدورة الدموية . وهي مركبات نيتروجينية ذات أهمية كبيرة في عمليات النمو حيث تنبهة نمو أنواع عديدة من الخلايا الجسمية .

هرمون النمو والسوماتوميدينات :

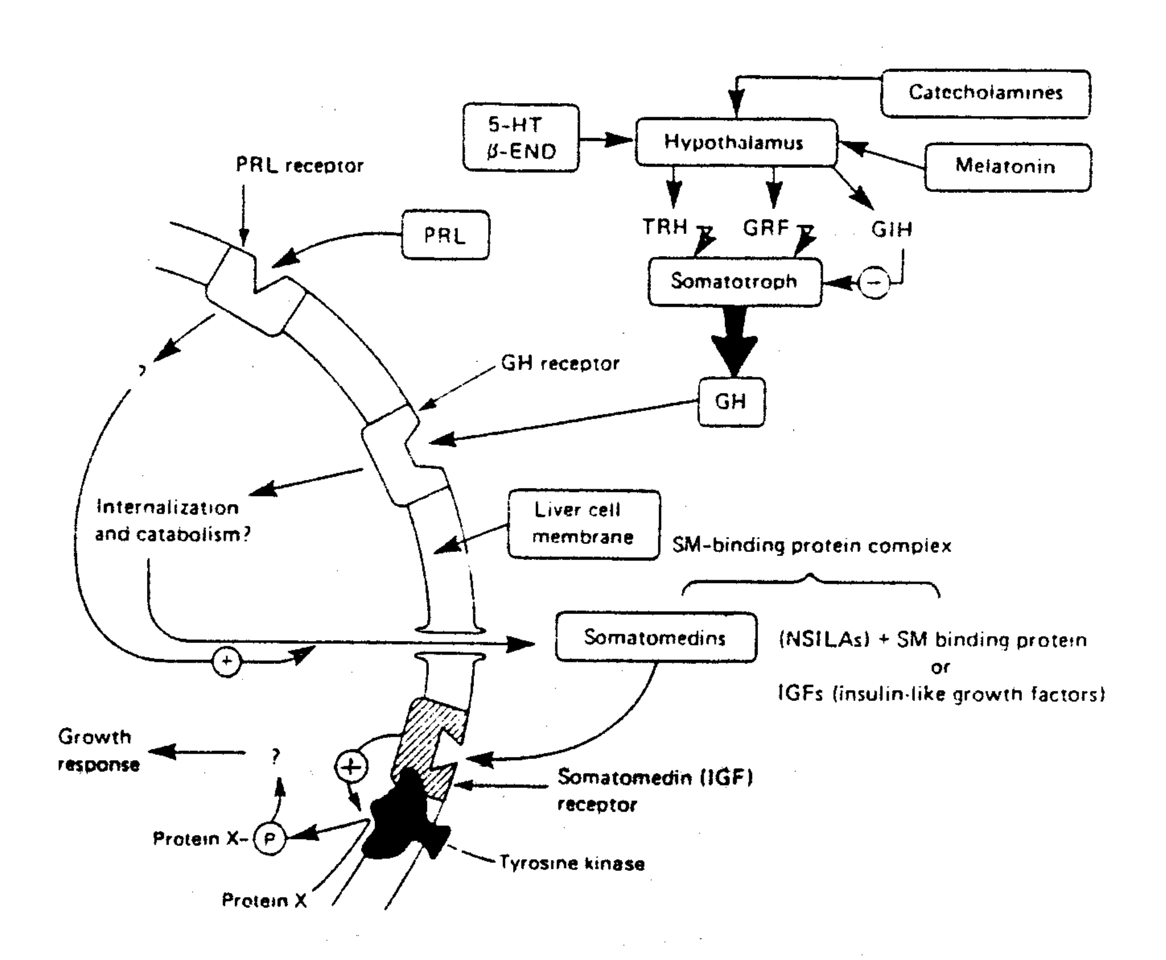
Growth Hoemone (GH) and Somatomedins (SM) :

يبدو أن للسوماتوميدينات تأثير هام كوسيط يساعد علي نمو الخلايا الجسمية . لذا سنطلق عليها بالعربية مصطلح" وسطاء النمو " ومفردها وسيط النمو . ويطلق علي السوماتوميدين (SM) والمواد غير المكثفة ذات النشاط المشابه للإنسولين Nonsuppressible Insulin - Like Activities (NSILAs) عوامل النمو المشابهة للإنسولين Insulin - Like Growth Factors (IGFs) . وعليه فيكون :

$$SM + NSILAs = IGFs$$

ويرتبط هرمون النمو - بعد إفرازه من خلايا الـ somatotroph في النخامية الغـدية -

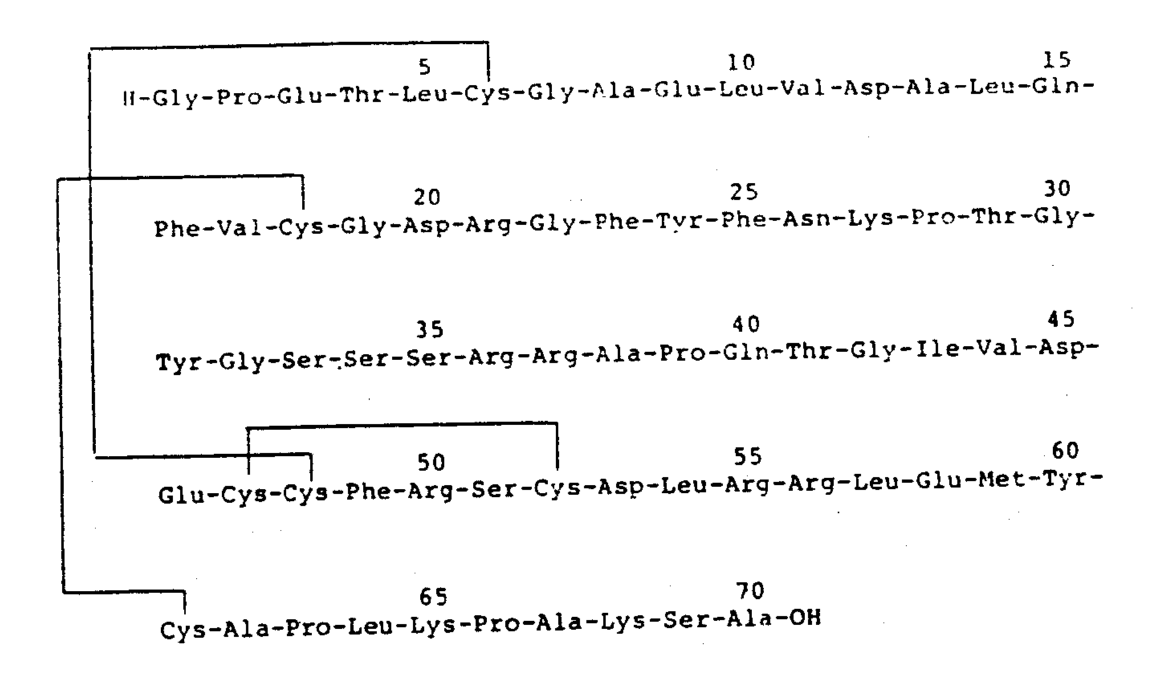
بمستقبله علي خلايا الكبد مسببا إفراز السوماتوميدينات من هذه الخلايا . ويصور الشكل التوضيحي التالي العوامل المفترضة المنظمة لإفراز ونشاط هرمون النمو :



وفي الانسان ـ أمكن إثبات تكون ثلاثة أنواع من السوماتوميدينات هي (A , B and C) ويشابه ال SM - C العامل IGF 1 الذي يرتبط ـ بعد إفرازه ـ بمستقبله علي جدار الخلية الكبدية فيؤدي ذلك الي تنبيه نشاط إنزيم التيروزين كيناز Tyrosine Kinase والذي قد يكون جزءا من هذا المستقبل حيث يفترض حدوث فسفرة لنوع معين من البروتين وليكن (Protein X) علي سبيل المثال ويتكون مركب (Protein X - P) والذي يؤدي فعله إلي إستجابة نمو Growth response أما بطريق مباشر أو غير مباشر .

هذا ويمكن للـ (SM)) من الإرتباط بالغشاء الخلوي لكثير من الخلايا في الجسم غير خلايا الكبد مثل خلايا النسيج الدهني والخلايا الليمفاوية وخلايا العظام وخلايا غشاء البلاستنا وغيرها من الخلايا حيث يوجد علي أغشيتها مستقبلات للـ (SM) متميزة عن مستقبلات الإنسولين . ويؤدي إرتباط السوماتوميدينات بمستقبلاتها علي جدر تلك الخلايا إلي تكوين إشارة غير معروفة حتي الآن تؤدي إلي حدوث تأثيرات إنقسامية في الخلية وقد تكون هذه الإشارة أثناء تنبيه إنزيم التيروزين كيناز Tyrosine Kinaseوالذي قد يكون مرتبطا بمستقبل الـ (IGF) .

وفيما يلي نورد تتابع الأحماض الأمينية في جزئ ال (SM - C) وهو ما يطلق عليه (IGF 1) .



ولا يفوتنا أن نؤكد علي وجود تشابه كبير بين تركيب كل من الإنسولين وال SM -C وهو ما سوف نناقشه عند الكلام عن الإنسولين .

ونتيجة لوجود هذا التشابه الكبير بين كل من الإنسولين والـ (IGF) فإنـه يعتقد أن كـلا الهرمونين تنتج عن شفرة جينية واحدة . كما قـد يرجـع نشاط الأنسولين المشجع للنمـو إلي قدرتـه المحدودة للإرتباط بمستقبل الـ (IGF) .

ويبدو أن لهرمون الدرقيـة القـدرة علـي تنشيط جين هرمـون النموو تنظيـم تأثـير الجلوكوكورتيكويدات لتشجيع تكوين الحمض النووي (mRNA) الخـاص بتكويـن هرمـون النمـو . غير أن نتائج الدراسات الحديثة تشير إلي أن لكل من هرمون الدرقية والجلوكوكورتيكويدات القدرة علي زيادة معدل تكوين (mRNA) الخاص بهرمون النمو ولكن بآلية خاصة لكل منهما.

التأثيرات البيولوجية لهرمون النمو :

ولهرمون النمو تأثيرات عديدة علي جميع العمليات الحيوية في الجسم حيث يؤثر علي درجـة وسرعة نمو الهيكل العظمي . كما يؤثر علي عمليات التمثيل الغذائي لكـل مـن البروتينـات والدهـون والكربوهيدرات وبعض الأملاح المعدنية وعلي سوائل الجسم المختلفة .

أما من حيث تأثيره علي الهيكـل العظمـي ، فلقـد وجـد أن نقـص أفـراز هـذا الهرمـون في الفترات الأولي من حياة الحيوان يسبب ضعف الهيكل العظمي فيصبح الحيوان قزما وهو مـا يعبر عنـه بمرض التقزم (Dwarfism) بينما يؤدي زيادة إفرازه - قبل إكتمال النمو أو قبل قفل العظام المستطيلة - الي زيادة نمو هذه العظام بدرجة كبيرة وهو مـا يعبر عنـه بمـرض العملقـة (Gigantism) . أمـا إذا حدثت هذه الزيادة في أفرازه بعد إكتمال النمو (أي في الحيوان البالغ) فإن مظاهر العملقة تختلف في هذه الحالة حيث يزداد نمو عظام الأطراف والوجه وبعض منـاطق الجسـم وهـو مـا يعبر عنـه بمـرض ضخامة الأطراف أو الـ (Acromegaly) .

وأما من حيث تأثير هرمون النمو علي عمليات التمثيل الغذائي المختلفة في الجسم فلقد وجد أن حقن هذا الهرمون يودي إلي عدم إستطاعة النيتروجين بالجسم من تكوين البروتين مع إنخفاض واضح في الأحماض الأمينية في الدم ، وحدوث ميزان نتروجيني موجب إذا حدث الحقن في الحيوانات الصائمة . ويؤدي نقص هرمون النمو إلي زيادة في كولستيرول الدم مع زيادة في كمية الفوسفوليبيدات وحدوث ترسيب للدهن في مناطق معينة (حول الأحشاء وتحت الجلد) . بينما يؤدي زيادة هذا الهرمون إلي قلة كمية الكولستيرول مع إنخفاض مخزون الجسم من الدهن . كما يرتفع مستوي الأحماض الدهنية الحرة في الدم وتزداد كمية الأجسام الكيتونية في البول .

ولهرمون النمو تأثير علي تمثيل الأملاح بالجسم . فيساعد الحقن بالهرمون علي زيادة كمية الصوديوم والكلوريد مع زيادة السوائل الخلوية ونقص كميةالبوتاسيوم والفوسفور في السوائل البين خلوية . ويزيد هرمون النمو من درجة إمتصاص الكالسيوم ا لبوتاسيوم والفوسفور في السوائل البين خلوية . ويزيد هرمون النمو من درجة أمتصاص الكالسيوم والماغنسيوم في القناة الهضمية مع زيادة أفرازها عن طريق البول .

ولهرمون النمو فعل معاكس لهرمون الإنسولين حيث يودي حقنه في الفئران إلي ظهور أعراض مرض البول السكري . كما وجد يودي حقن الكلاب يوميا بهذا الهرمون إلي الإصابة بمرض البول السكري مع ضمور كلي في جزر لانجرهانز (وهي الجزء المفرز للإنسولين) في البنكرياس . ويعزي ذلك الضمور إلي إستمرار تنبيه جزر لانجرهانز مما يودي إلي إنهاكها نتيجة لفرط إفرازها هرمون الأنسولين نتيجة للحقن بمستخلصات الغدة النخامية .

ولهرمون النمو أثر واضح علي تثبيط مدي إستفادة الأنسجة من الجلوكوز نتيجة لإرتفاع مستوي الإنسولين في الدم . وطالما تصاحب زيادة إفراز هرمون النمو في الكلاب والقطط الإصابة بمرض البول السكري فإنه لا غرابة في أن نلاحظ ظهور مرض البول السكري علي جميع المرضي بمرض عملقة الأطراف أو الـ(Acromegaly) .وعموما فيمكن إعتبار الإنسولين وهرمون النمو عوامل يكمل أحدهما الآخر . فكل منهما ينظم إمداد أنسجة الجسم من الطاقة . فبينما يصبح الإنسولين نشطا بعد الأكل مباشرة وهو الوقت الذي يكون فيه الجلوكوز أهم مصدر للطاقة في الجسم فإن

هرمون النمو يكون نشطا في حاله الجوع أو الصيام .

وتختلف درجة تركيز هرمون النمو في الحيوانات البالغة علي مدي الأربع وعشرون ساعة اليومية . فينخفض مستواه في الدم بعد الأكل مباشرة حتي يصبح من الصعب تقديره بينما يزداد درجة تركيزه قبل الأكلة الثانية مباشرة وأثناء الليل .

طرق تقدير هرمون النمو :

توجد عدة طرق بيولوجية تستخدم لتقدير هذا الهرمون نذكر منها ما يلي :

١- حقن الفئران الناضجة والتي ثبت وزنها بمحلول الهرمون تحت الغشاء البريتوني فيزداد وزنها بعدمدةتتراوح ما بين ١٥ : ٢٠ يوما .

٢ - حقن الفئران المنزوع غددها النخامية (عمر ٤ أسابيع) بمحلول الهرمون ثم يوقف الحقن لمدة ١٠ : ١٢ يوما ثم تحقن مرة أخري فيزداد بذلك نموها .

٣ - زيادة وزن الفئران القزمية بعد حقنها بمحلول هرمون النمو .

٢ - هرمون البرولاكتين : Prolactin Hormone (PRL)

يبلغ الوزن الجزيئي لهرمون البرولاكتين في الأغنام ٢٣٠٠٠ حيث يتكون من ١٩٩ حمضا أمينيا بتتابع نبينه فيما يلي ويشبه تركيبه إلي حد كبير تركيب هرمون النمو .

```
Thr Pro Val Cys Pro Asn Gly Pro Gly Asp Cys Gln Val Ser Leu Arg Asp
Leu Phe Asp Arg Ala Val Met Val Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser
Glu Met Phe Asn Glu Phe Asp Lys Arg Tyr Ala Gln Gly Lys Gly Phe Ile
Thr Met Ala Leu Asn Ser Cys His Thr Ser Ser Leu Pro Thr Pro Glu Asp
Lys Glu Gln Ala Gln Gln Thr His His Glu Val Leu Met Ser Leu Ile Leu
Gly Leu Leu Arg Ser Trp Asn Asp Pro Leu Tyr His Leu Val Thr Glu Val
Arg Gly Met Lys Gly Val Pro Asp Ala Ile Leu Ser Arg Ala Ile Glu Ile
Glu Glu Glu Asn Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Met Ile Phe Gly Gln
Val Ile Pro Gly Ala Lys Glu Thr Glu Pro Tyr Pro Val Trp Ser Gly Leu
Pro Ser Leu Gln Thr Lys Asp Glu Asp Ala Arg His Ser Ala Phe Tyr Asn
Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser Ser Lys Ile Asp Thr Tyr Leu Lys
Leu Leu Asn Cys Arg Ile Ile Tyr Asn Asn Asn Cys
```

كما يمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية وتتابع النيوكلوتيدات على جزئ ال mRNA المكـون للبرولاكتين الآدمي :

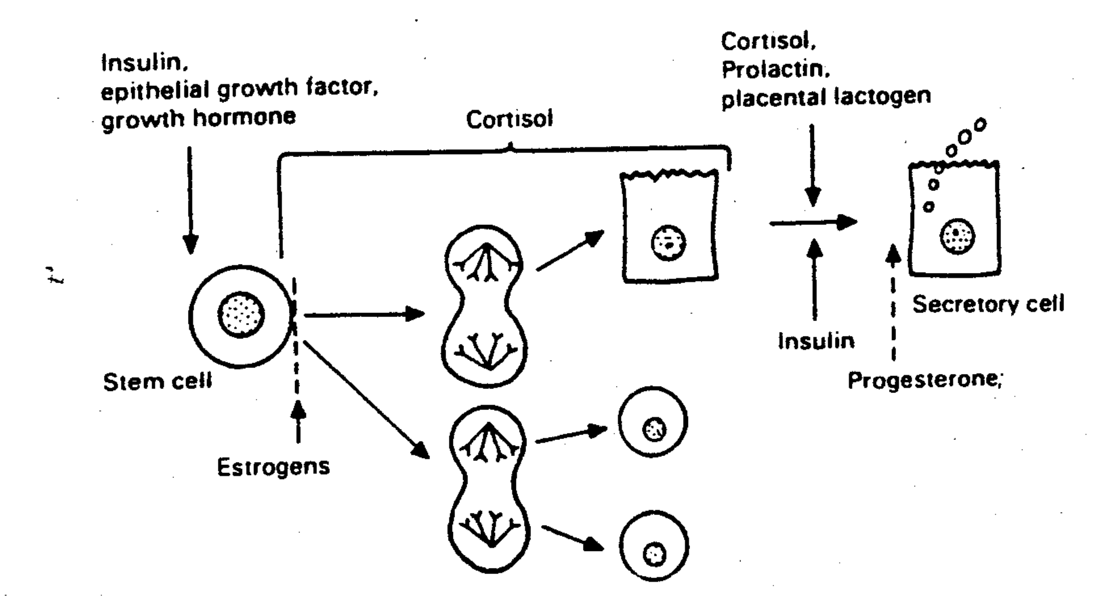
```
     Met Asn Ile Lys Gly Ser Pro Trp Lys Gly Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val
AAAC AUG AAC AUC UCG CCA UGG AAA GGG UCC CUC CUG CUG CUG CUG CUG CUG GUG
                                                  1
Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Ser Val Ala Pro Leu Pro Ile Cys Pro Gly Gly
UCA AAC CUG CUG CUG UGC CAG AGC GUG GCC CCC UUG CCC AUC UGU CCC GGC GGG
                                                20
Ala Ala Arg Cys Gln Val Thr Leu Arg Asp Leu Phe Asp Arg Ala Val Val Leu
GCU GCC CGA UGC CAG GUG ACC CUU CGA GAC CUG UUU GAC CGC GCC GUC GUC CUG
                 30                                       40
Ser His Tyr Ile His Asn Leu Ser Ser Glu Met Phe Ser Glu Phe Asp Lys Arg
UCC CAC UAC AUC CAU AAC CUC UCC UCA GAA AUG UUC AGC GAA UUC GAU AAA CGG
                         50                                       60
Tyr Thr His Gly Arg Gly Phe Ile Thr Lys Ala Ile Asn Ser Cys His Thr Ser
UAU ACC CAU GGC CGG GGG UUC AUU ACC AAG GGC AUC AAC AGC UGC CAC ACU UCU
70
Ser Leu Ala Thr Pro Glu Asp Lys Glu Gln Ala Gln Gln Met Asn Gln Lys Asp
UCC CUU GCC ACC CCC GAA GAC AAG GAG CAA GCC CAA CAG AUG AAU CAA AAA GAC
 80                                          90
Phe Leu Ser Leu Ile Val Ser Ile Leu Arg Ser Trp Asn Glu Pro Leu Tyr His
UUU CUG AGC CUG AUA GUC AGC AUA UUG CGA UCC UGG AAU GAG CCU CUG UAU CAU
         100                                     110
Leu Val Thr Glu Val Arg Gly Met Gln Glu Ala Pro Glu Ala Ile Leu Ser Lys
CUC GUC ACG GAA GUA CGU GGU AUG CAA GAA GCC CCG GAG GCU AUC CUA UCC AAA
                120                                      130
Ala Val Glu Ile Glu Glu Gln Thr Lys Arg Leu Leu Glu Gly Met Glu Leu Ile
GCU GUA GAG AUU GAG GAG CAA ACC AAA CGG CUU CUA GAG GGC AUG GAG CUG AUA
                         140                                     150
Val Ser Gln Val His Pro Glu Thr Lys Glu Asn Glu Ile Tyr Pro Val Trp Ser
GUC AGC CAG GUU CAU CCU GAA ACC AAA GAA AAU GAG AUC UAC CCU GUC UGG UCG
                                 160
Gly Leu Pro Ser Leu Gln Met Ala Asp Glu Glu Ser Arg Leu Ser Ala Tyr Tyr
GGA CCU CCA UCC CUG CAG AUG GCU GAU GAA GAG UCU CGC CUU UCU GCU UAU UAU
170                                      180
Asn Leu Leu His Cys Leu Arg Arg Asp Ser His Lys Ile Asp Asn Tyr Leu Lys
AAC CUG CUC CAC UGC CUA CGC AGG GAU UCA CAU AAA AUC GAC AAU UAU CUC AAG
          190                                 199
Leu Leu Lys Cys Arg Ile Ile His Asn Asn Asn Cys
CUC CUG AAG UGC CGA AUC AUC CAC AAC AAC AAC UGC
```

وتشير دراسات الفحص الكيميائي على أن لل His -27 and His - 30 تأثير في التداخل بين البرولاكتين ومستقبله على الخلية .

التاثيرات البيولوجية لهرمون البرولاكتين :

إن تأثير البرولاكتين الأكثر وضوحا هو إحداثه تمييز وتطور خلايا الغدد اللبنية (الثدي) بالإضافة إلي تنبيه هذه الخلايا لإنتاج وتكوين بروتينات اللبن وباقي مكوناته . وقد يعمل البرولاكتين كهرمون نمو ثانوي Secondary Growth Hormone علي الكبد بصفة خاصة إلا أن ميكانيكية فعله هذه غير مفهومة حتي الآن . هذا ولقد أثبتت نتائج العديد من الدراسات وجود ثلاثة هرمونات رئيسية لازمة لإتمام نمو وتطور الغدد اللبنية (الثدي) وهي البرولاكتين والإنسولين والكورتيزول .

ويوضح الشكل التالي تأثيرات هذه الهرمونات علي نمو وتطور الضرع .



ويصور هذا الشكل خطوات تميز الخلايا المفرزة للبن في الضرع من الخلية الجزعية الطليعية الأساسية Stem precursor cell . كما يوضح هذا الشكل أن هناك طورين واضحين في هذا الشأن : الأول يتم فيه تضاعف عددي Proliferative phase للخلايا الجزعية الطليعية والثاني هو طور التميز لهذه الخلايا differentiative phase .

فأثنـــاء طــور التضـــاعف : تنقسم الخلايا الجزعية إلي خلايا طليعية أو خلايـا مـن نـوع آخـر . ويتـم تنظيـم عمليـة التضـاعف هـذه بواسـطة هرمـون الإنسـولين وعـامل النمـو الأبيدرمـي Epidermal Growth Factor (EGF) وهرمون النمو حيث تعمل جميعهـا كعوامـل منبهـة للإنقسـام الميتوجيني Mitogenic stimuli . وقد يزيد البرولاكتين من حساسية الخلايا الجزعية لفعل الإنسـولين أو قد يكون له تأثير كعامل منبه للإنقسام

ويعمل البرولاكتين علي زيادة تكوين مستقبلاته علي حدر خلايـا الثـدي كمـا قـد يزيـد مستوي البروتينات المرتبطة بالأدينوزين أحادي الفوسفات Cyclic AMP binding prpteins في خلايا الثدي المتكونة في هذه المرحلة . وينظم هرمون الدرقية كمية الـبرولاكتين المتاحـة للغـدة اللبنيـة واللازم لهذه التأثيرات . ولما كان لهرمون إفراز الدرقية TSH والذي يتأثر سلبيا بمستوي الثيروكسـين في الدم فإن معدل إفراز كل من الـ TSH والبرولاكتين تتناقص بزيادة مستوي الثيروكسين في الـدم . ولذا فان لحا لة الدرقية في الإناث أهمية خاصة في تحديد كمية البرولاكتين المتاحـة للعمليـات السـابق الاشارة اليها .

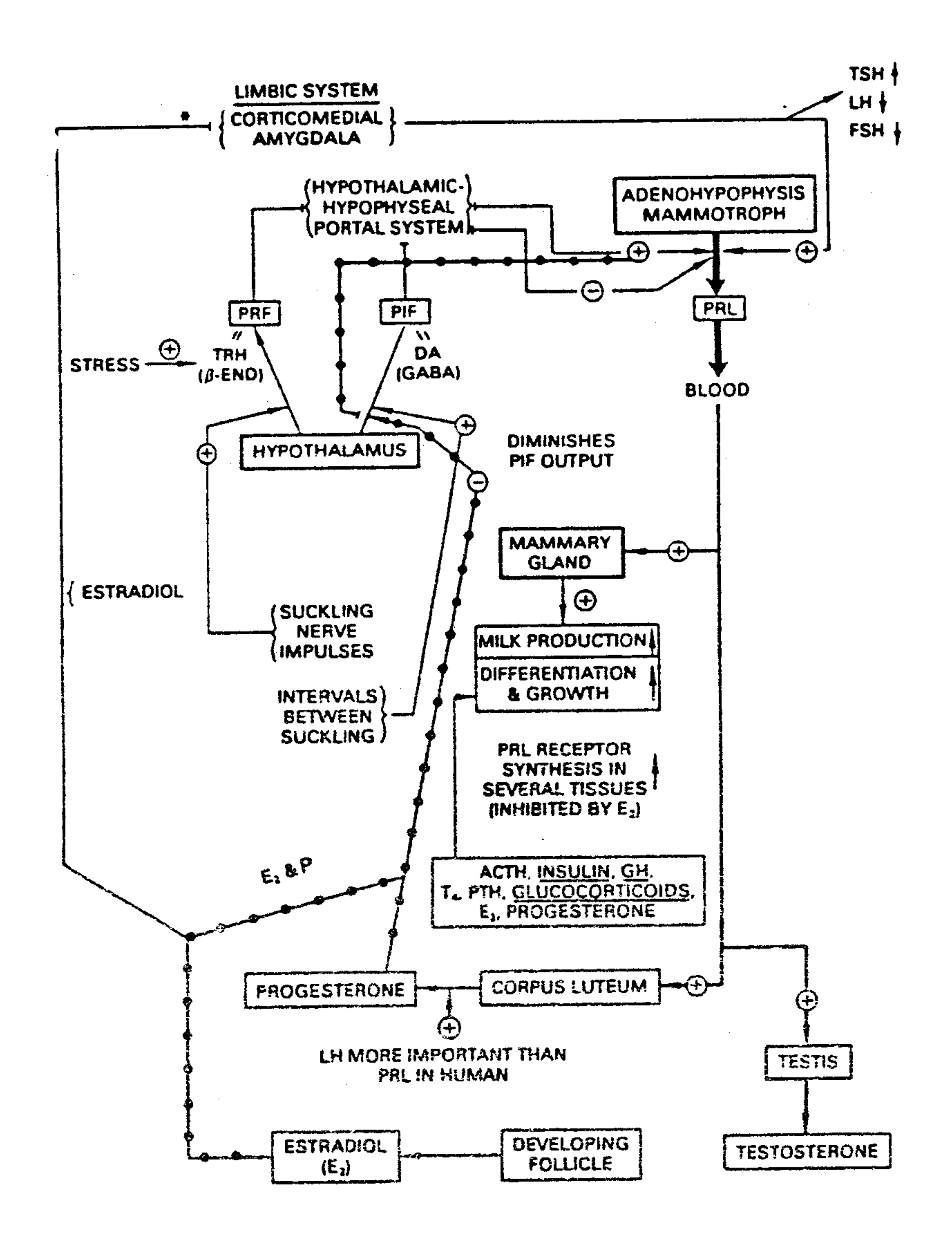
وأثناء طــور التميــز :تشارك العديـد مـن الهرمونـات في إتمام هـذا الطـور . فلهرمـون الكورتيزول تأثيرات هامة في هذا المجال أما الإنسولين والبرولاكتين فتعتبر هرمونات محددة حيث يمكن تكوين الخلايا المفرزة للبن في غياب هرمـون الـبرولاكتين إلا أنـه لا يمكنهـا إنتـاج مكونـات اللـبن . ونتجة لذلك يزيد الإعتقاد بأن للبرولاكتين تأثير منظم لتكوين الأحماض النووية الريبوسومية الرسـولة (mRNA) المكونـة لبروتينـات اللـبن . الا أن للكورتـيزول دور في هـذه العمليـة.كمـا قـد يحتـاج البرولاكتين إلي فعل الكورتيزول ليتمكن من زيادة معدل تكوين الـ(mRNA) المكونة لبروتينات اللبن.

وعليه فإنه إذا كان للكورتيزول هذا الدور الهام فيمكن للمرء من الوصول إلي شرح منطقي لتفسير سبب التأثير المانع لإرتفاع مستوي البروجستيرون أثناء الحمل علي إنتاج اللبن في الضـــرع . فمن

المعروف أن البروجستيرون منافس قوي للكورتيزول علي مستوي قدرته علي الإرتباط بمستقبله علي خلايا الثدي . فقد يؤدي إرتفاع مستوي البروجستيرون أثناء الحمل شغل مستقبلات الجلوكوكورتيكويد . إلا أنه عند نهاية فترة الحمل وعندما يحدث إنخفاض شديد في مستوي البروجستيرون مما يمكن الكورتيزول من الإلتصاق بمستقبله وأحداث تأثيره علي مساعدة البرولاكتين من تكوين الأحماض النووية الريبوسومية الرسولة (mRNA) المكونة لبروتينات اللبن .

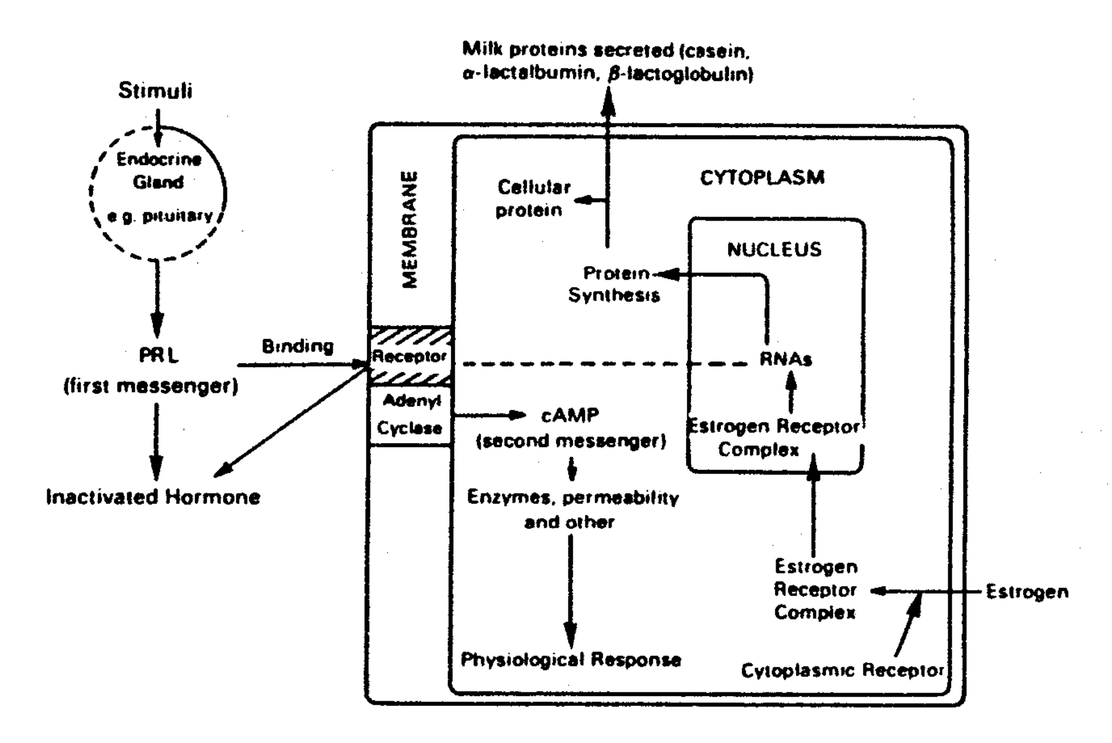
بالإضافة لما تقدم فإنه من الضروري التأكيد علي أن لكل من الإستروجين والبروجستيرون تأثيرات هامة لتنبيه تطور الغدد اللبنية (الثدي) فينبه الإستروجين تطور القنوات اللبنية كما يحدث إنخفاضا في عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) (الدوبامين) ليزيد من إفراز البرولاكتين . بينما ينبه البروجستيرون تطور الحويصلات اللبنية ويخفض أيضا من معدل إفراز عامل تثبيط البرولاكتين . وقد يكون للإستروجين ـ بالإضافة إلي ذلك ـ تأثير مفيد علي إفراز البرولاكتين. وعليه فإنه علي الرغم من إفراز البرولاكتين أثناء الحمل إلا أنه لا يتكون اللبن نظرا لإرتفاع مستوي البروجستيرون الذي يؤدي إلي شغل مستقبلات الجلوكوكورتيكويد علي جدر خلايا الضرع . إلا أنه تبدأ الغدد اللبنية في إنتاج اللبن عندما ينخفض مستوي البروجستيرون قرب نهاية الحمل كما سبق أن أوضحنا .

ويوضح الشكل التالي طريقة تنظيم إفراز البرولاكتين من النخامية الغدية وملخصا لتأثيراته البيولوجية في هذا الصدد . ولقد رمز لعملية التنبيه بالعلامة (+) ولعملية التثبيط بالعلامة (−) .



LIMBIC SYSTEM
CORTICOMEDIAL AMYGDALA
TSH
LH
FSH
HYPOTHALAMIC-HYPOPHYSEAL PORTAL SYSTEM
ADENOHYPOPHYSIS MAMMOTROPH
PRF
PIF
PRL
STRESS
TRH (β-END)
DA (GABA)
BLOOD
HYPOTHALAMUS
DIMINISHES PIF OUTPUT
MAMMARY GLAND
ESTRADIOL
SUCKLING NERVE IMPULSES
MILK PRODUCTION
DIFFERENTIATION & GROWTH
INTERVALS BETWEEN SUCKLING
PRL RECEPTOR SYNTHESIS IN SEVERAL TISSUES (INHIBITED BY E2)
E2 & P
ACTH, INSULIN, GH, T4, PTH, GLUCOCORTICOIDS, E2, PROGESTERONE
PROGESTERONE
CORPUS LUTEUM
LH MORE IMPORTANT THAN PRL IN HUMAN
TESTIS
ESTRADIOL (E2)
DEVELOPING FOLLICLE
TESTOSTERONE

وتعتبر خلايا الغدد اللبنية (الثدي) الخلايا الأساسية المستهدفة لفعل البرولاكتين في الأنثي . ويمثل الشكل التالي ميكانيكية تأثير هذا الهرمون لشرح تأثيراته البيولوجية في تنبيه مكونات اللبن المختلفة. فكما هو معروف أن للبرولاكتين مستقبلاته علي جدر الخلايا الثديية إلا أنه لم يثبت حتي الآن ما إذا كان للبرولاكتين المقدرة علي تنشيط الـ Adenylate cyclase . ويجدر الإشارة إلي أنه بمجرد تفاعل البرولاكتين مع مستقبلاته علي جدر الخلايا يحدث تنشيط لنويات تلك الخلايا لتكوين الحمض النووي الـ (mRNA) الخاص بتكون بروتينات اللبن مثل : الكازين - وألفا لاكتالبيومين - وبيتا لاكتاجلوبيولين Casin , Alfa lactalbumen and Beta lactaglobulin



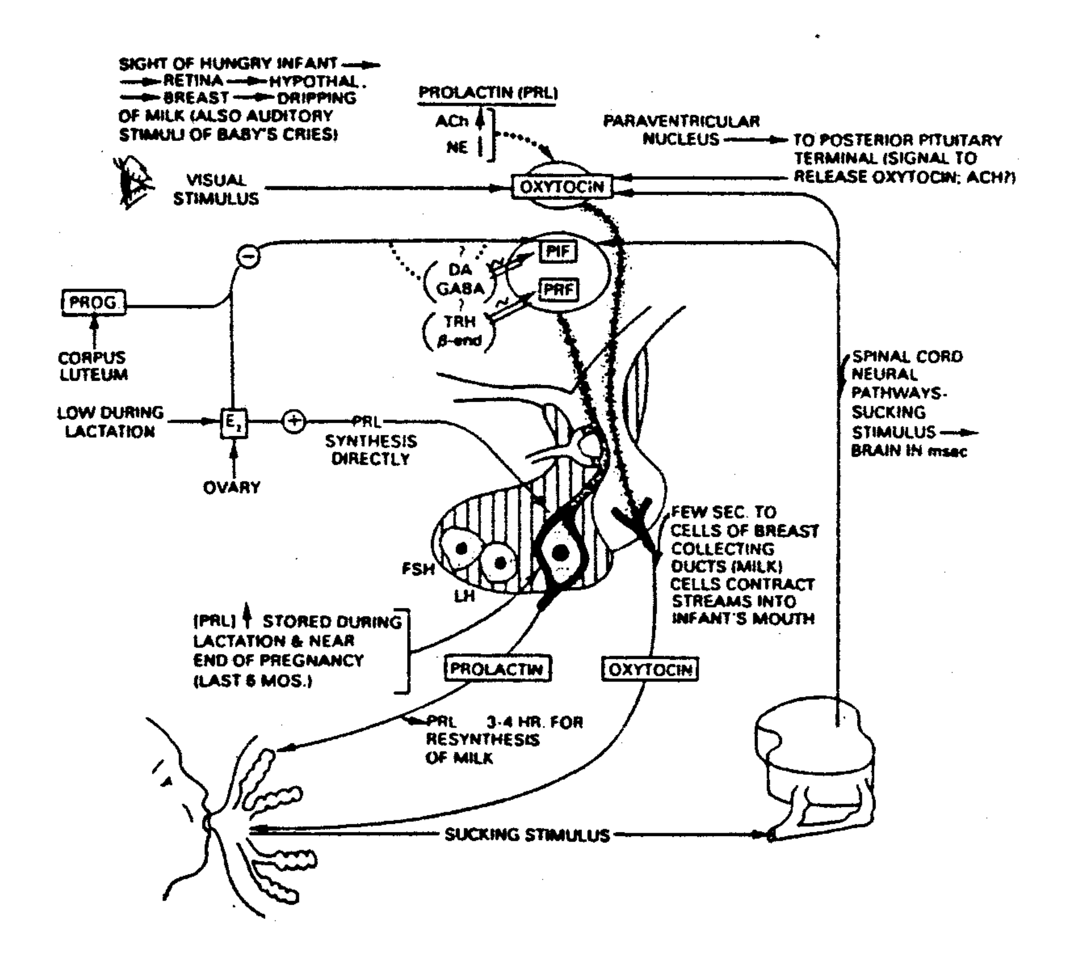
ويسود الآن إعتقاد بأن البرولاكتين يفرز من الخلايا المعروفة بأسم ال Mammotrope الموجودة بالنخامية القاعدية تحت التأثير المنظم لعامل إفراز البرولاكتين (PRF) وعامل تثبيط البرولاكتين (PIF) ويرتبط عامل التثبيط (PIF) تركيبيا بالدوبامين (DA) Dopamine بل يكاد

يتماثل معه تماما حيث يقوم بتثبيط إفراز البرولاكتين . ويساعد عامل إفراز البرولاكتين (PRF) مع هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) - الذين يكادا أن يتطابقا - علي إحداث إفراز البرولاكتين في خلايا ال Mammotrope للنخامية الغدية . ويجب ملاحظة ما لبعض الهرمونات الأخري من تأثير علي معدل إفراز البرولاكتين إما من خلال تأثيراتها علي معدل إفراز الـ (PRF) أو من خلال تأثيراتها المباشرة علي النخامية الغدية . فالبروجستيرون والاستروجين يثبطان إفراز عامل تثبيط إفراز البرولاكتين (PIF) وبالتالي يساعدان علي إفراز البرولاكتين . أما الإستروجين منفردا فيؤثر علي خلايا ال Mammotrope ليزيد من قدرتها علي إفراز البرولاكتين .

ويتكون البيتا أندورفين (β - endorphin) - في حالات الإجهاد - من البيتاليبوتروبين (β- LPH) في خلايا ال Corticotrope حيث تساعد علي إفراز البرولاكتين من خلايا الـ Mammotrope أما هرمون الكورتيزول الذي يفرز من قشرة غدة فوق الكلية فله تأثير إغتذائي عكسي سالب Negative feedback علي خلايا الـ Mammotrope لتثبيط إفراز البرولاكتين .

أما أثناء الرضاعة فإن التاثير الذي يكون مسيطرا علي إفراز البرولاكتين هو الإشارات الناتجة من النبضات العصبية لأعصاب الثدي والتي تصل إلي النخاع الشوكي ثم إلي المخ في أقل من جزئ من الثانية حيث تحدث تنبيه سريع لإفراز كل من الـ (PRF) والـ (TRH) الذين يؤثران بدورهما علي خلايا ال Mammotrope لإفراز البرولاكتين . ويجدر الإشارة أنه يمكن إحداث نفس هذا التأثير بتنبيه الخلايا العصبية المفرزة للسيراتونين (Seratonergic) والبيتاأندورفين - β) endorphinergic) حيث يودي ذلك إلي زيادة إفراز هرمون البرولاكتين .

ويمثل الشكل التالي التنظيم الهرموني العصبي للرضاعة وإدرار اللبن :

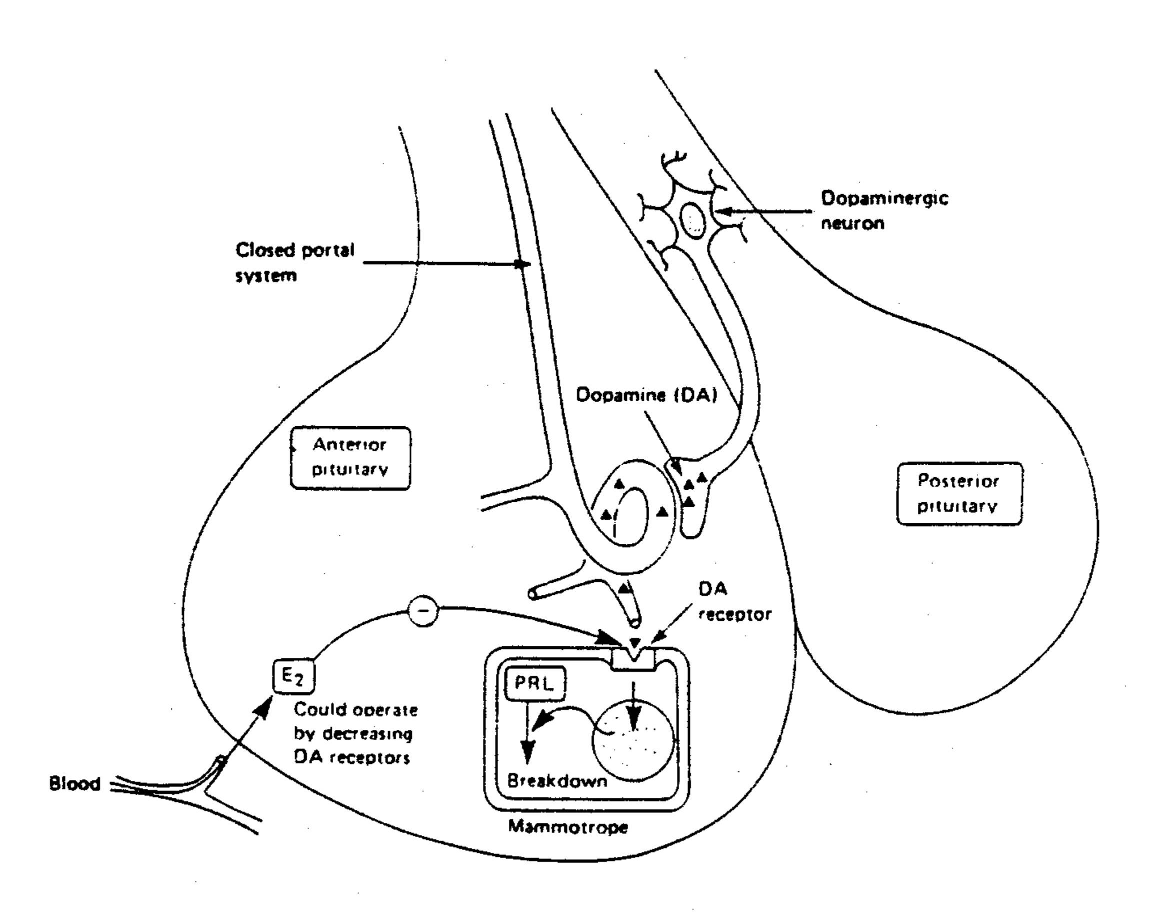


ويحدث إعداد لإفراز البرولاكتين في الدم خلال دقائق قليلة من بدء الرضاعة وتسمي هذه المرحلة بمرحلة إستنفاذ النخامية Pituitary deplition stage بعدها يبدأ إفراز البرولاكتين في الدورة الدموية بمعدل ثابت دقيقة بدقيقة دون إرتباط بطول فترات ما قبل الرضاعة .ويستمر معدل الإفراز ثابتا حتي ينفذ مخزون البرولاكتين في الغدة النخامية فينخفض هذا المعدل.ويثبط عامل التثبيط أوالدوبامين(PIF or Dopamine)خلال الفترات التي تتخلل الرضاعة لتخفيض معدل إفراز البرولاكتين.

ويعمل عقار البروموكربتـــين Bromocryptine وتركيبه 2-bromo- α ergocrypyine علي تثبيط البرولاكتين شأنه في ذلك شأن الدوبامين أو عامل تثبيط البرولاكتين (PIF or Dopamine) وفيما يلي بيان التركيب البنائي لهذا العقار :

ويحدث هذا العقار إنخفاضا في معدل تخليق البرولاكتين وخفض تركيزه في الدم . ويستعمل هذا العقار عندما يراد إيقاف إنتاج اللبن عند الفطام . وقد يودي إعطاؤه فجأة إلي منع تطور إلتهاب الضرع Mastitis وعدوي الضرع نتيجة لركود اللبن فيه . ويستعمل من الناحية التجريبية لكشف إمكان زوال أمراض الضرع الناتجة من زيادة إفراز البرولاكتين .

وكما سبق أن ذكرنا من قبل فيبدو أن الدوبامين عبارة عن عامل تثبيط إفراز هرمون البرولاكتين Prolactin Inhibiting Factor (PIF) حيث ثبت أن إفرازه يكون من النخامية العصبية أكثر من كونه من الهيبوثالاماس . فيحتوي مستخلص النخامية العصبية علي مستويات عالية من الدوبامين . ولقد لوحظ زيادة تركيز هرمون البرولاكتين في الدم عند إزالة النخامية العصبية وعليه رجح أن يكون الدوبامين هو إفراز النخامية العصبية حيث يصل إلي النخامية الغدية عن طريق الأوعية الدموية البابية النخامية القصيرة حيث يشارك في تنظيم إفراز البرولاكتين من خلايا Mammotrope وهو ما تم تصويره تخطيطيا في الشكل التالي :



ويساعد البرولاكتين علي ميل الطيور إلي الرقاد وعناية أمهات الأرانب بالعش . وعموما يمكن القول بأن للبرولاكتين تأثير خاص علي ظهور سلوك الأمومة في إناث الحيوانات . أما في الذكور فيؤثر البرولاكتين علي الخصية لتنبيه تكوين هرمون التستوستيرون Testosterone .

وللبرولاكتين تأثير خاص في الحمام حيث يسبب إفراز لبن الحوصلة Crop milk لتغذية صغارها . كما أنه يزيد من كمية الطعام المأكول وزيادة وزن وكبر الأحشاء، الداخلية مثل الأمعاء الدقيقة والكبد كما أن له تأثير مضاد للإنسولين Antiinsulin effect .

ويودي إستئصال الدرقية إلي حدوث نقص في كمية اللبن ونسبة الدهن ويعزي ذلك إلي تأثير الثيروكسين علي معدل التمثيل الغذائي العام وعلاقة الثيروكسين بعامل إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) من الهيبوثالاماس وهو ما سبق أن أوضحناه .

وتودي الرضاعة الطبيعية للمولود ـ وفي الأوقات التي يريد فيها الرضاعة ولمدة طويلة ـ إلي ندرة حدوث الحمل خلال تلك الفترة . وقد يرجع ذلك إلي إستمرار إفراز البرولاكتين وبمعدلات عالية من النخامية الغدية إستجابة لإستمرار الرضاعة مما قد يوثر علي تقليل إفراز هرمونات الإفراز للهرمونات المنبهة للغدد الجنسية GnRH من الهيبوثالاماس .

ويودي تعرض الحيوان لأي نوع من الاجهاد (Stress) إلي زيادة معدل إفراز كل من الـ ACTH , β-LPH , and β - endorphin من خلايا الـ Corticotroph في النخامية الغدية . ويتفاعل ال β - endorphin علي ما يبدو مع المستقبل الذي ينظم إفراز البرولاكتين من خلايا الـ Mammotrope المفرزة له . وقد يتم إفراز هرمون النمو بجانب إفراز البرولاكتين نتيجة لفعل البيتاإندورفين . ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي معدل إفراز هرموني النمو والبرولاكتين ويشير الحرف (N) إلي عدم وجود أي إختلاف في معدل الإفراز (طبيعي) ويشير السهم المتجه إلي أعلي إلي زيادة معدل الافراز أما المتجه إلي أسفل فيشير إلي قلة الإفراز وعدد الأسهم إلي درجة التأثير

Factor	Prolactin	Growth hormones
Physiologic		
Sleep	↑ ↑	↑ ↑
Nursing	↑ ↑ ↑	N
Breast stimulation (not postpartum)	↑	N
Stress	↑ ↑	↑ ↑
Hypoglycemia	↑	↑ ↑
Glucose	N or ↓	↓
Strenuous exercise	↑	↑
Sexual intercourse (women)	↑	N
Pregnancy	↑ ↑ ↑	N
Estrogens	↑	↑
Hypothyroidism	↑	N
Pharmacologic		
L-Dopa	↓ ↓	↑ ↑
Apomorphine	↓ ↓	↑ ↑
Ergot derivatives	↓ ↓	↑
Phenothiazines, butyrophenones	↑ ↑	N or ↓
Thyrotropin-releasing hormone	↑ ↑	N
Somatostatin	N	↓
Opiates[b]	↑	↑

وتحتوي حدر خلايا العديد من الأنسجة الأخري ـ غير خلايا أنسجة الغدد اللبنية ـ مثل أنسجة الكبد – الكلية – غدة فوقالكلية – الخصية – الخ علي مستقبلات البرولاكتين . ويبدو أن للبرولاكتين تأثيرا مساعدا لتأثير ال (LH) علي خلايا ليدج Leydge الموجودة في الخصية لإنتاج هرمون التستوستيرون . كما يزيد البرولاكتين الكولستيرول في الخصية علي هيئة إستر مما قد يعطي دلالة علي دور البرولاكتين في نقل طلائع الليبوبروتينات لتخليق الإستيرويد. ويعمل البرولاكتين مع التستوستيرون علي تنبيه نمو وزيادة النشاط الإفرازي للبروستاتا والحويصلان المنوية . إلا أن هذا التاثير لم يثبت حتي الآن في الإنسان . كما لم يصبح واضحا الدور الفسيولوجي للبرولاكتين في الرحال .

ويتم تنظيم مستقبلات البرولاكتين علي الغشاء الخلوي لخلايا الكلية وغدة فوق الكلية بواسطة الجلوكوكورتيكويدات ويقلل إستئصال النخامية عدد تلك المستقبلات ويزيد الحقن بالجلوكوكورتيكويدات من زيادة هذا الإنخفاض في عدد المستقبلات في الكلية وغدة فوق الكلية

العوامل المؤثرة علي معدل أفراز البرولاكتين :

مما تقدم نستطيع أن نوجز أهم العوامل المؤثرة علي معدل أفراز البرولاكتين فيما يلي :

١) الهرمونات الجنسية :يثبط كل من الإستروجين والبروجستيرون معدل إفراز البرولاكتين فيقل إفرازه تدريجيا وبالتالي يقل إفراز اللبن في الحيوانات الحلابة عند حدوث الحمل أثناء فترة الأدرار ونتيجة لزيادة معدل إفراز هرمونات المبيض والمشيمة .

٢)التنبيهات العصبية التي ترد للغدة النخامية من الثدي والرحم :يقع تنظيم إفراز البرولاكتين تحت تأثير التنبيهات العصبية التي تصل الي النخامية الغدية من الرحم والثدي .ومما يؤيد ذلك المظاهر التالية

١) وقف إفراز اللبن نتيجة لعدم حلب الحيوان أو عدم قيام الأم برضاعة وليدها وإستمرار إمتلاء الثدي باللبن . ويعزي ذلك إلي وقف التنبيهات العصبية من الثدي إلي النخامية.

٢) وقف إفراز اللبن طالما كان الرحم ممتلئا وهو ما يحدث أثناء الحمل .

٣ – الهرمون المنبه للغدة الدرقية :

3 -Thyroid Stimulating Hormone (TSH) :

يبلغ الوزن الجزيئ للهرمون المنبه للغدة الدرقية ٢٨٣٠٠ حيث يحتوي علي ٢١١ حمضا أمينيا . وتبلغ فترة نصف العمر له في الدم ٣٠ دقيقة . ويرتبط هذا الهرمون تركيبيا بالهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (Gn H) والتي تشمل هرمونات الـ FSH والـ LH فتتكون كل هـذه الهرمونات من وحدتين تركيبيتين (الفا وبيتا) وتتطابق وحدات الفا في كل هذه الهرمونات حيث تبلغ وزنها الجزيئ ١٣٠٠٠ كما يتحدد الإختلاف الوظيفي لكل منها علي درجة إختلاف الوحدة بيتا . ويحتوي كل من هذه الهرمونات الببتيدية علي عدد من سلاسل كربوهيدراتية مرتبطة إرتباطا إسهاميا Covalently linked بسلسلة الببتيد وهو ما يصوره الشكل التالي :

```
                                                          8
α                                    NH2-Phe Pro Asp Gly Glu Phe Thr Met
                                                                          13
TSH-β                            NH2-Phe Cys Ile Pro Thr Glu Tyr Met Met His Val Glu Arg
                                                  CHO
                                                                          20
LH-β      Acyl-Ser Arg Gly Pro Leu Arg Pro Leu Cys Glu Pro Ile Asn Ala Thr Leu Ala Ala Gln Lys

              9                                                           28
α             Glx Gly Cys Pro Gly Cys Lys Leu Lys Glu Asn Lys Tyr Phe Ser Lys Pro Asx Ala Pro
                                                                          CHO
              14                                                          23
TSH-β         Lys Glu Cys Ala Tyr Cys                                 Leu Thr Ile Asn
              21                                                          30
LH-β          Glu Ala Cys Pro Val Cys                                 Ile Thr Phe Thr

              29                                                          48
α             Ile Tyr Gln Cys Met Gly Cys Cys Phe Ser Arg Ala Tyr Pro Thr Pro Ala Arg Ser Lys
              24                                                          43
TSH-β         Thr Thr Val Cys Ala Gly Tyr Cys Met Thr Arg Asx Val Asx Gly Lys Leu Phe Leu Pro
              31                                                          50
LH-β          Thr Ser Ile Cys Ala Gly Tyr Cys Pro Ser Met Lys Arg Val Leu Pro Val Ile Leu Pro
                                              CHO
              49                                                          67
α             Lys Thr Met Leu     Val Pro Lys Asn Ile Thr Ser Glx Ala Thr Cys Cys Val Ala Lys
              44                                                          63
TSH-β         Lys Tyr Ala Leu Ser Gln Asp Val Cys Thr Tyr Arg Asp Phe Met Tyr Lys Thr Ala Glu
              51                                                          69
LH-β          Pro Pro Met Pro     Gln Arg Val Cys Thr Tyr His Glu Leu Arg Phe Ala Ser Val Arg
                                                                  CHO
              68                                                          86
α             Ala Phe Thr     Lys Ala Thr Val Met Gly Asn Val Arg Val Glx Asn His Thr Glx Cys
              64                                                          83
TSH-β         Ile Pro Gly Cys Pro Arg His Val Thr Pro Tyr Phe Ser Tyr Pro Val Ala Ile Ser Cys
              70                                                          89
LH-β          Leu Pro Gly Cys Pro Pro Gly Val Asp Pro Met Val Ser Phe Pro Val Ala Leu Ser Cys

              87                                  96
α             His Cys Ser Thr Cys Tyr Tyr His Lys Ser-COOH
              84                                                          103
TSH-β         Lys Cys Gly Lys Cys Asx Thr Asx Tyr Ser Asx Cys Ile His Glu Ala Ile Lys Thr Asn
              90                                                          109
LH-β          His Cys Gly Pro Cys Arg Leu Ser Ser Thr Asp Cys Gly Pro Gly Arg Thr Glu Pro Leu

              104                                 113
TSH-β         Tyr Cys Thr Lys Pro Gln Lys Ser Tyr Met-COOH
              110                                     120
LH-β          Ala Cys Asp His Pro Pro Leu Pro Asp Ile Leu-COOH
```

ويصورهذا الشكل تركيب الوحدتين التركيبيتين لكل من هرموني الـ TSH والـ LH .
ومنه يمكن ملاحظة مدي التشابه الكبير بين تركيب كلا الهرمونين . كما يمكن ملاحظة تطابق الوحدة التركيبية الفا ومدي تطابق بعض أجزاء تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية بيتا .
وتشيرالـ CHO إلي أماكن إرتباط سلاسل الكربوهيدرات في التركيب البنائي .

وهرمون الـ TSH تأثير مباشر علي الغدة الدرقية حيث يقوم بتنشيط وزيادة إفراز هذه الغدة هرموناتها . وللجرعات القليلة جدا منه تأثير فعال علي أنسجة الحويصلات الغدية للغدة الدرقية .
وينحصر هذا التأثير علي تنظيم معدل إستهلاك أنسجة الغدة الدرقية من اليود وبالتالي فهو يؤثر علي تكوين الثيروكسين Thyroxine من التيروزين ثنائي اليود Diiodotyrosine وهو ما أثبتته الأبحاث التي أجريت بإستعمال اليود ذو النشاط الإشعاعي Radio active iodine . ويزيد الحقن بمستخلصات النخامية الغدية الحامضية والقاعدية النشاط الوظيفي للغدة الدرقية الطبيعي . بينما يودي إستئصال النخامية الغدية إلي ضمور في الغدة الدرقية وإنخفاض واضح في معدل التمثيل الغذائي الذي يمكن علاجه بالحقن بمستخلصات الغدة النخامية . ويصحب إنخفاض درجة نشاط الغدة النخامية وهو ما يسمي Hypo-pituitirism إنخفاضا في معدل التمثيل الغذائي القاعدي BMR في الإنسان وقد تظهر أعراض الأوديما المخاطية أو المكسوديما Myxoedema . أما في حالة الاصابة بمرض ضخامة الأطراف المعروف بإسم الـ Acromegaly والناتج من فرط نشاط الغدة النخامية المعروف بالـ Hyper - pituitirism يصبح معدل التمثيل الغذائي القاعدي أعلي من معدله الطبيعي بكثير.

ولا يودي إستئصال الغدة النخامية إلي أي تأثير علي معدل التمثيل الغذائي القاعدي في الحيوانات المستأصل منها الغدة الدرقية Thyroidectomy .

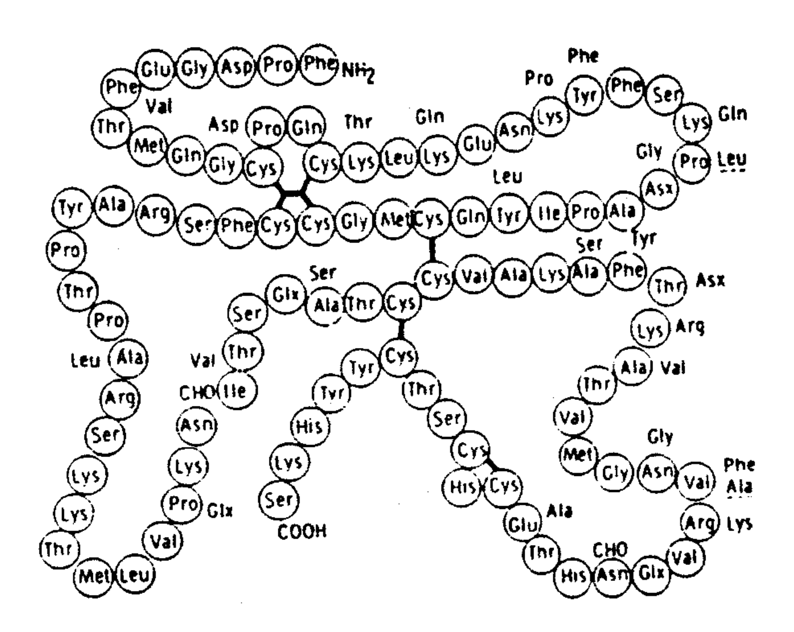
بالإضافة إلي ما تقدم – فانه يلاحظ إرتفاع تركيز هرمون ال TSH في الدم في حالات الأوديما المخاطية كما يرتفع تركيز مواد شبيهة بال TSH في الدم في حالات إنخفاض الحرارة الجوية بينما يرتفع بإرتفاع درجة الحرارة .

من كل ما تقدم يتضح ما لهرمون ال TSH من تأثير فعال علي تنظيم نشاط الغدة الدرقية إلا أنه يجب ملاحظة أن مرض جحوظ العينين الناتج من زيادة نشاط الغدة النخامية لا يرجع إلي زيادة نشاط الغدة الدرقية . فلقد وجد أنه لا يحدث الإصابة بهذا المرض في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية Hyper - thyroidism كما لا يؤدي الحقن بمستخلصات الغدة الدرقية إلي ظهور هذا المرض بل علي العكس تحدث الإصابة به عند الحقن بمستخلص النخامية الغدية حتي في الحالات التي تم فيها إستئصال الغدة الدرقية . وعلي ذلك فمن المعتقد أن الإصابة بمرض جحوظ العينين تنتج من تأثير مادة أخري تفرز من النخامية الغدية وهو ما أثبته العلم بعد ذلك حيث تم فصل هذه المادة وسميت بالمادة المحدثة لجحوظ العينين (EPS) Exophthalamos - producing substance .

٤ – الهرمون المنبه لنمو الحويصلة المبيضية :

4 - Follicle - Stimulating Hormone (FSH) :

يبلغ الوزن الجزيئي للهرمون الآدمي ٣٤٠٠٠ . ويتكون من ٢١٠ حمضا أمينيا مرتبة في وحدتين تركيبيتين . ويبلغ فترة نصف العمر لهذا لهرمون في الدم ٢٤٠ دقيقة . ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية الفا في هرمون ال (LH) في الأغنام والأبقار حيث يوضح الحمض الأميني خارج الدائرة في التتابع الحادث في الهرمون الآدمي أما الأحماض الأمينية المميزة بخط من تحتها فتشير الي التتابع الموجود في الوحدة التركيبية ألفا في هرمون ال (LH) في الخنزير . ومما يجدر الإشارة إليه أن الوحدة التركيبية الفا في هرمون الـ (TSH) مشابهة لتلك الخاصة بهرموني ال (FSH) وال (LH) .



كما يوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في الوحدة التركيبية بيتا لهرمون ال (FSH) بالإضافة إلي مقارنة بين الهرمونات الجليكوبروتينية Glycoprotein hormones والتي تشمل ال (TSH)

وال (FSH) وال (LH) في الخنازير (P) والابقار (b) والاغنام (O) بالأضافة الي هرمـون ال (hCG) Human chorionic gonadotropin الآدمي .

	10 ... 20
hTSH-β	Phe — Ile — Thr-Glx-Tyr-(Met, Thr, His, Val, —)Arg-Arg-Glx — Ala-
pTSH-β	Phe — Ile — Thr-Glu-Tyr-Met-Met-His-Val — Arg-Lys-Glu — Ala-
bTSH-β	Phe — Ile — Thr-Glu-Tyr-Met-Met-His-Val — Arg-Lys-Glu — Ala-
b, oLH-β	Ser-Arg-Gly-Pro-Leu-Arg-Pro-Leu-Cys-Gln-Pro-Ile-Asn-Ala-Thr-Leu-Ala-Ala-Glu-Lys-Glu-Ala-Cys-Pro-
pLH-β	— — — — — — — — — Arg — — — — — — — — — Asp — — — —
hLH-β	— — Glx — — — — Trp — Glx — — Asx-Ala-Ile — — Val — — — Gly — —
hCG-β	— Lys-Gln — — — — Arg — Arg — — — — — — — Val — — — Gly — —
hFSH-β	—(Asx-Ser) — Glu-Leu-Thr — Ile — Ile — Ile — — — Glu — Arg-

	30 ... 40
hTSH-β	Tyr — Leu — Ile- Asn — Thr — —(— — — — Met, Thr)Arg-Asx-Ile-Asx-Gly-Lys-Leu-Phe-
pTSH-β	Tyr — Leu — Val- Asn-Ser — — — — — — — Met-Thr-Arg-Asx-Phe-Asx-Gly-Lys-Leu-Phe-
bTSH-β	Tyr — Leu — Ile- Asn-Thr-Thr-Val — — — — — Met-Thr-Arg-Asx-Val-Asx-Gly-Lys-Leu-Phe-
b, oLH-β	Val-Cys-Ile-Thr-Phe-Thr-Thr-Ser-Ile-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Ser-Met-Lys-Arg-Val-Leu-Pro-Val-Ile-
pLH-β	— — — — — — — — — — — — — — — — — Arg — — — — Ala-Ala-
hLH-β	— — — — Val-Asx — Thr — — — — — — — — Thr — Arg(Met)Leu — Glx-Ala-Val-
hCG-β	— — — — Val-Asn — Thr — — — — — — — — Thr — Thr — — — Gln-Gly-Val-
hFSH-β	Phe — — Ser-Ile-Asn — Thr( )) — — — — — — Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu — Tyr-Lys-Asp-Pro-

	50 ... 60 ... 70
hTSH-β	— — Lys-Tyr-Ala-Leu-Ser — Asx — — — — Arg-Asp-Phe-Ile-Tyr-Arg-Thr — Glx-Ile —
pTSH-β	— — Lys-Tyr-Ala-Leu-Ser — Asx — — — — Arg-Asp-Phe-Met-Tyr-Lys-Thr-Val-Glx-Ile —
bTSH-β	— — Lys-Tyr-Ala-Leu-Ser — Asp — — — — Arg-Asp-Phe-Met-Tyr-Lys-Thr-Ala-Glu-Ile —
b, oLH-β	Leu-Pro-Pro Met-Pro Gln-Arg-Val-Cys-Thr-Tyr-His-Glu-Leu-Arg-Phe-Ala-Ser-Val-Arg-Leu-Pro-
pLH-β	— — — Val — — Pro — — — — Arg-Glu — Ile — — — Ser — — —
hLH-β	— — — Val — — Pro — — — — Arg-Asx-Val — — Glx — Ile — — —
hCG-β	— — Ala Leu — — Leu — — Asn — Arg-Asp-Val — — Glu — Ile — — —
hFSH-β	Ala-Lys-Pro-Arg-Ile — Lys-Thr — Phe-Lys-Glu — Val-Tyr-Glu-Thr — — Val —

	80 ... 90
hTSH-β	— — — Leu-His — (Ala, —, Tyr) Phe — Tyr — —(—, —, —, —)Lys — — Lys — Asx-
pTSH-β	— — — His-His — Thr — Tyr- Phe — Tyr — — — Ile — — Lys — — Lys — Asx-
bTSH-β	— — — Arg-His — Thr — Tyr- Phe — Tyr — — — Ile — — Lys — — Lys — Asx-
b, oLH-β	Gly-Cys-Pro-Pro-Gly-Val-Asp-Pro-Met-Val-Ser-Phe-Pro-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-His-Cys-Gly-Pro-Cys-Arg-
pLH-β	— — — — — — — — Thr — — — — — — — — — — — — — — —
hLH-β	— — — Arg — — — — Val — — — — — — — — — Arg — — — — —
hCG-β	— — — Arg — — Asn — Val — — Tyr-Ala — — — — — Gln —, Ala-Leu — Arg-
hFSH-β	— — Ala-His-His-Ala — Ser-Leu-Tyr-Thr-Tyr — — — Thr-Gln — — — — Lys — Asp-

	100 ... 110
hTSH-β	Thr-Asx-Tyr-Ser — — Ile-His (Glu, Ala, Ile) Lys-Thr-Asx-Tyr — Thr-Lys — Glx-Lys-Ser-Tyr-COOH
pTSH-β	Thr-Asx-Tyr-Ser — — Ile-His-Glx- Ala- Ile- Lys-Thr-Asx-Tyr — Thr-Lys — Glx-Lys-Ser-Tyr-COOH
bTSH-β	Thr-Asx-Tyr-Ser — — Ile-His-Glu-Ala- Ile- Lys-Thr-Asn-Tyr — Thr-Lys — Gln-Lys-Ser-Tyr-Met-COOH
b, oLH-β	Leu-Ser-Ser-Thr-Asp-Cys-Gly-Pro-Gly-Arg-Thr-Glx-Pro-Leu-Ala-Cys-Asx-His-Pro-Pro-Leu-Pro-Asp-Ile-
pLH-β	— — — Ser — — — — — — Ala-Gln — — — — — Arg- — — — — -Gly-Leu-
hLH-β	(Arg) — Thr-Ser — — — -Gly-Pro-Lys-Asx(His) — — Thr — — (Glx-Asx-Ser-Lys-)Gly — -COOH
hCG-β	(Arg) — Thr — — — — Gly-Pro-Lys-Asp-His — — Thr — — Asp — Arg-Phe-Gln-Asp-Ser
hFSH-β	Ser-Asp — — — — Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly — Ser-Tyr — Ser-Phe-Gly-Glu-Met-(Glx Lys)COOH

bTSH-β	
b, oLH-β	Leu-COOH
pLH-β	Leu
hLH-β	
hCG-β	Ser-Ser-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Leu-Pro-Ser-Pro-Ser-Arg-Leu-Pro-Gly-Pro-Pro-Asx-Thr-Pro-Ile-Leu-
hCG-β	Pro-Gln-Ser-Leu-Pro-COOH

٥ – الهرمون المنبه لتكوين الجسم الأصفر :

5 - Luteinizing hormone (LH) :

يبلغ الوزن الجزيئي لهرمون ال (LH) الآدمي ٢٨٥٠٠ حيث يتكون من وحدتين تركيبيتين (الفا وبيتا) تحتوي في مجموعها علي ٢٠٤ حمضا أمينيا في تتابع يشبه - إلي حد ما - تتابع الأحماض الأمينية لهرمونات ال (FSH) وال (hCG) وال (TSH) كما سبق أن بينا من قبل إلا أن هذا التشابه يكون أقوي بينه وبين هرمون ال (hCG) .

ويفرز الهرمون المنبه المغدد الجنسية الكريوني الآدمي Human corionic gonadotrophin والذي يرمز له إختصارا بالحروف (hCG) من الخلايا الاغتذائية الكريونية Trophoblast أثناء الحمل حيث تنحصر أهميته في تنبيه إنتاج هرمون البروجستيرون . وكما سبق أن ذكرنا – فان هذا الهرمون يتشابه تركيبيا مع هرمون ال (LH) إلا أنه يختلف - إلي حد ما – مع تركيب هرمون ال (FSH) ويمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في وحدة ألفا لهرمون ال (LH) .

```
                                          10                                          20
H2N-Ala Pro Asx Val Glx Asx Cys Pro Glx Cys Thr Leu Glx Glx Asx Pro Phe Phe Ser Glx

21                                        30                                    40
Pro Gly Ala Pro Ile Leu Gln Cys Met Gly Cys Cys Phe Ser Arg Ala Tyr Pro Thr Pro

41                                        50                                                  60
Leu Arg Ser Lys Lys Thr Met Leu Val Gln Lys Asn(CHO) Val Thr Ser Glx Ser Thr Cys Cys

61                                        70                                                  80
Val Ala Lys Ser Tyr Asn Arg Val Thr Val Met Gly Gly Phe Lys Val Glx Asn(CHO) His Thr

81                                        90
Ala Cys His Cys Ser Thr Cys Tyr Tyr His Lys Ser-COOH
```

كما يمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في وحدة بيتا للهرمون .

10 20
H-Ser-Lys-Gln-Pro-Leu-Arg-Pro-Arg-Cys-Arg-Pro-Ile-Asn(CHO)-Ala-Thr-Leu-Ala-Val-Glu-Lys-

30 40
Glu-Gly-Cys-Pro-Val-Cys-Ile-Thr-Val-Asn(CHO)-Thr-Thr-Ile-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Pro-Thr-

50 60
Met-Thr-Arg-Val-Leu-Gln-Gly-Val-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glx-Leu-Val-Cys-Asn-Tyr-Arg-

70 80
Asp-Val-Arg-Phe-Glu-Ser-Ile-Arg-Leu-Pro-Gly-Cys-Pro-Arg-Gly-Val-Asn-Pro-Val-Val-

90 100
Ser-Tyr-Ala-Val-Ala-Leu-Ser-Cys-Gln-Cys-Ala-Leu-Cys-Arg-(Arg)-Ser-Thr-Thr-Asp-Cys-

110 120
Gly-Gly-Pro-Lys-Asp-His-Pro-Leu-Thr-Cys-Asp-Asp-Pro-Arg-Phe-Gln-Asp-Ser-Ser-Ser-

130
Ser(CHO)-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(CHO)-Leu-Pro-Ser-Pro-Ser(CHO)-Arg-Leu-Pro-Gly-Pro-

140 145
Ser(CHO)-Asx-Thr-Pro-Ile-Leu-Pro-Gln-OH

هـذا وتسـمي هرمونـات ال (FSH) وال (LH) بالهرمونـات المنبهـة للغـدد الجنسـية Gonadotrophic hormones (GH) ولقد بدأ تجمع أولي المعلومات عن فعـل تلـك الهرمونـات منذ عام ١٩٢٧ نتيجة لأبحاث كل من Zondek , Ascheim , Engle and Smith حينما أظهرت نتائج تلك الأبحاث أن الغدد الجنسية (المبايض في الأناث والخصي في الذكور) تصبح عقيمة عند إستئصال الغدة النخامية من الحيوانات البالغة . ولما كان تطور الأعضاء الجنسية الثانوية كـالرحم والمهبل في الأنثي والقضيب والبروستاتا والحويصلة المنوية في الذكر يعتمد إلي حـد كبير علـي تأثير الهرمونـات الجنسية لكل من الخصي والمبايض . لذا تظل هذه الأعضاء في هذه الحالة غير ناضجة . هذا ولوحـظ إضمحلال الأعضاء الجنسية الثانوية عند خصي الذكور أو إزالة مبايض الإناث علي الرغم من وجود الغدة النخامية .

لذا وتأسيسا علي ذلك وضع تعميم هام موجزه أنه ليس لهرمونات النخامية الغدية (الفص الأمامي) تأثيرا مباشرا علي نمو وتطور الأعضاء الجنسية الثانوية ولكن تأثيرها يكون غير مباشر ومن خلال تأثيرها علي الغدد الجنسية . ومن هنا جاءت تسمية هذه الهرمونات بالهرمونات المنبهـة للغـدد الجنسية أي المنبهة لنشاط الغـدد الجنسية Gonadotrophic hormones (GH) والتي تشمل الهرمون

المنبه لنمو الحويصلة المبيضية (FSH) والهرمون المنه لتكوين ونمو الجسم الأصفر (LH) .

وينحصر فعل هرمـون ال (FSH) في الذكـور في تنبيـه وتنشيط عمليةتكوين الحيوانـات المنوية في الخصية أما هرمـون ال (LH) فينبـه الخلايـا البينيـة في الخصيـة Interstitial cells لإفـراز الهرمون الجنسي الذكري التستوستيرون (Testosterone) ولـذا يسـمي هـذا الهرمـون بـالهرمون المنبـه للخلايا البينية في الخصية Interstitial cells stimulating hormone ويرمز له إختصارا بـ (ICSH) ومما يجدر الإشارة إليه أن هرمون ال (LH) في الأنثـي مشـابه لهرمـون ال (ICSH) في الذكـر مـن حيث طبيعتهما الكيميائية .

ويختلف معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بإختلاف الأطوار المختلفة لحياة الحيوان : فكمية المفرز منها منخفضة جدا في صغار الحيوانات والأطفال . وتبدأ في الظهور في بول الذكور عند سن الثالثة عشر أما في الإناث فتظهر عادة عند سن الحاديـة عشـر . ويرتفـع تركـيز هـذه الهرمونـات تدريجيا خلال فترات النمو حتي يصل إلي معدله الطبيعي عند سن البلـوغ الجنسـي ثـم يسـتمر معـدل الإفراز ثابتـا تقريبـا طوال فـترة الشـباب وحـتي سـن الشـيخوخة حيـث ينخفـض عنـده ويسـتمر في الإنخفاض بعد ذلك .

وعادة ما يكون معدل إفراز كل من الهرمونين المنبهين لنشاط الغـدد الجنسية بطريقـة تتابعيـة . فبينما يفرز ال (FSH) في النصف الأول من دورة الشبق في الحيوانات أو الحيـض في الإنسـان فـان ال (LH) يزداد معدل إفرازه في النصـف الأخير مـن هـذه الـدورة . ويقـف إفـراز ال (FSH) عنـد حدوث الحمل بينما يستمر إفراز ال (LH) في هذه الحالـة وبـذا يعمـل ال (LH) علـي نمـو وتكويـن وإستمرار الجسم الأصفر لتأدية وظيفته الإفرازيـة فيمنـع تكويـن الحويصـلات المبيضيـة علـي المبيـض وبالتالي يمنع ظهور الشبق أو الحيض موقتا طوال مدة الحمل .

وتختلف طبيعة التتابع في إفراز هذين الهرمونـين بـين كـل مـن الذكـور والإنـاث : فبينمـا يفـرز هرمون الـ (FSH) لتنشيط عملية تكوين الحيـوانات المنوية كما سبق أن أسلفنا القول فأنه يتأثر في

الوقت نفسه بدرجة تركيز هرمون التستوستيرون المفرز من الخلايا البينية في الخصية والذي يعمل علي تثبيط إفراز هرمون ال (FSH) ويزداد نتيجة لذلك إفراز هرمون ال (ICSH) .

وفي بعض أجناس الحيوانات ، لا تقوم الغدة النخامية بإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية إلا في وقت معين من العام يعرف بموسم التناسل بينما يقف إفرازها في الأوقات الأخري تعرف بفترات الهدوء الجنسي .وفي بعض الأجناس الأخري من الحيوانات ، تكون لبعض المؤثرات الخارجية والعصبية مثل طول فترة الإضاءة اليومية والتنبيهات العصبية الناتجة عن عملية الجماع تأثير منظم علي معدل إفراز ونشاط الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية .والأمثلة علي ذلك كثيرة نسوق منها ما يلي :

١ - عدم حدوث وضع للبيض في بعض الطيور البرية أو الشبه برية إلا في مواسم معينة من السنة تتميز بطول فترة الإضاءة اليومية (طول النهار) ويعلل ذلك بأن للضوء تأثير منبه علي الغدة النخامية لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . ولقد أستخدمت هذه الظاهرة في زيادة معدل إنتاج البيض من الطيور بإطالة فترة الإضاءة اليومية صناعيا .

٢ - لا يحدث تبويض في الحمام مطلقا إلا إذا وضعت الحمامة مع ذكر أو مع حمامة أخري . ويرجع ذلك إلي حدوث تنبيهات عصبية بصرية تؤثر علي النخامية لتقوم بإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية .

٣ - لا يحدث التبويض في الأرانب ألا بعد حدوث الجماع . ويعلل ذلك بأن عملية الجماع ما هي إلا منبه عصبي للغدة النخامية لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية. ويدعم هذا الإعتقاد عدم حدوث تبويض في الأرانب المنزوع منها النخامية حتي بعد حدوث الجماع .

هذا ويوجد بعض مظاهر الإتفاق والتعارض بين فعل أو تأثير كل من الهرمونين المنبهين للغدد الجنسية : فمثلا - يؤدي الحقن بكميات قليلة من ال (LH) مع هرمون ال (FSH) إلي سرعة تكوين الحويصلات المبيضية علي المبيض مع زيادة وزن المبيض عما لو حقن ال (FSH) منفردا بينما بينما يزيد الحقن بكميات كبيرة من ال (LH) مع ال (FSH) تأثير هرمون ال (FSH) علي نمو

الحويصلات كما يشجع علي تكوين الجسم الأصفر في الإناث ويزيد من وزن الخصيتين والأعضاء الجنسية الثانوية في الذكور .

ويقع معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية تحت تأثير كل من الهرمونات الجنسية نفسها (الاستروجين والبروجستيرون في الأنثي والتستوستيرون في الذكر) وعوامل الهيبوثالاماس الإفرازية والتي تنتقل إلي النخامية الغدية عن طريق الدورة الدموية البابية . وبصفة عامة ـ ينخفض معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بإرتفاع كل من الإستروجين والبروجستيرون من المبيض غير أن طبيعة التأثير العكسي هذه معقدة وغير تامة الدراسة حتي الآن .

ولا يقتصر إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية علي النخامية الغدية فقط بل لاحظ Ascheim عام ١٩٢٨ وجود كميات من هذه الهرمونات ليست الغدة النخامية مصدرا لها كما كان يظن من قبل بل ثبت أنها تتكون في الخلايا الكريونية للمشيمة Chorionic cells وأطلق عليها أسم الهرمون المنبه للغدد الجنسية الكريوني Chorionic Gonadotrophic Hormone (CGH) وهو هرمون جليكوبروتيني وزنه الجزيئي ١٠٠٠٠٠ أمكن إستعماله في الماضي للكشف عن حدوث الحمل في السيدات لفترة طويلة وذلك باستعمال عدة طرق بيولوجية تعتمدكلها أساسا علي إستخدام ال (CGH) ـ الذي يظهر في بول السيدات الحوامل أثناء الحمل ـ في التشخيص بعد حقنه في حيوانات تجارب غير بالغة . ويبدأ ظهور هذا الهرمون بعد إسبوعين من الحمل . وتتراوح كمية هذا الهرمون ما بين ١٠٠٠٠ الي ٢٠٠٠٠٠ وحدة دولية في بول ال ٢٤ ساعة خلال الثلاثة أشهر الأولي من الحمل ويبدأ في الإنخفاض بعد ١٥ أسبوعا ثم يظل دون تغير (من ٤٠٠ إلي ١١٠٠٠) وحدة دولية حتي نهاية مدة الحمل . ويؤدي موت الجنين إلي إنخفاض سريع في كمية الهرمون في البول وتستعمل هذه الظاهرة في تشخيص موت الأجنة .

وفي عام ١٩٣٠ تمكن Hart and Cole من إثبات وجود كميات عالية من هرمون ال (FSH) في دم الأفراس الحوامل يبلغ أعلي تركيز له عند اليوم السبعين بعد التلقيح . أما دم السيدة

الحامل فلا يوجد به سوي ال (LH) الشبيه بالهرمون الموجود في البول .

وتستعمل الهرمونات المنشطة للغدد الجنسية من الناحية التطبيقية في علاج حالات العقم وزيادة إنتاج التوائم وتوقيت الولادات إلي غير ذلك من التطبيقات العملية الأخري .

الطرق البيولوجية للكشف عن الحمل :

Biological methods for pregnency detection :

نسوق فيما يلي أهم الطرق البيولوجية التي كانت تستخدم لوقت طويل للكشف عن الحمل :

١) **كشف أشايم زونديك :** 1) Ascheim Zondek test :

يعتمد هذا الكشف علي أن لل (CGH) القدرة علي ظهور بقع دموية وأجسام صفراء علي مبايض الجرزان غير تامة النمو . ويمكن الإعتماد علي نتائج هذا الكشف تماما إلا أنه يستغرق وقتا طويلا يبلغ قرابة الخمسة أيام .

٢) **كشف فرايدمان :** 2) Friedman's test :

وفيه تحقن الأرانب بكمية من بول السيدة الحامل ثم تفحص الحيوانات المحقونة بعد مدة ٤٨ ساعة للكشف عن تكون بويضات علي المبيض .

٣) **كشف كبرمان :** 3) Kupperman's test :

تحقن الفئران تحت الغشاء البريتوني بكمية من بول السيدة الحامل ثم تفحص بعد ساعتين في الكشف النوعي أو بعد ١٦ ساعة في الكشف الكمي حيث تتكون بقع دموية حمراء علي مبايض الحيوانات المحقونة . وبعمل تخفيفات مختلفة من البول يمكن تقدير كمية هرمون ال (CGH) وعمر الحمل . ولقد شاع إستعمال هذا الكشف في وحدة جنيف وبازل بسويسرا .

٤) **كشف هوجين :** 4) Hogen's test:

يعتمد هذا الكشف علي تكوين بويضات علي مبايض صفدعة جنوب إفريقيا المسماه علميا

بـ <u>Xenopus levis</u> بعد ٢٤ ساعة من الحقن ببول السيدة الحامل إلا أنه يحتاج البول في هذه الطريقة الي تركيز خاص .

٥) **كشف جالي مــاني :** 5) <u>Galli Maini's test</u>:

وفكرة هذا الكشف تعتمد علي قدرة ال (CGH) علي إحداث نزول الحيوانات المنوية في البرمائيات Amphibia ويمكن ظهور النتيجة بعد ساعتين من الحقن . وتستعمل الحيوانات في هذه الحالة عدة مرات ولقد أستعمل Galli الصفدع نوع <u>Bovu arenarum</u> ولكن ثبت إمكان إستعمال أنواع أخري من الضفادع مثل :

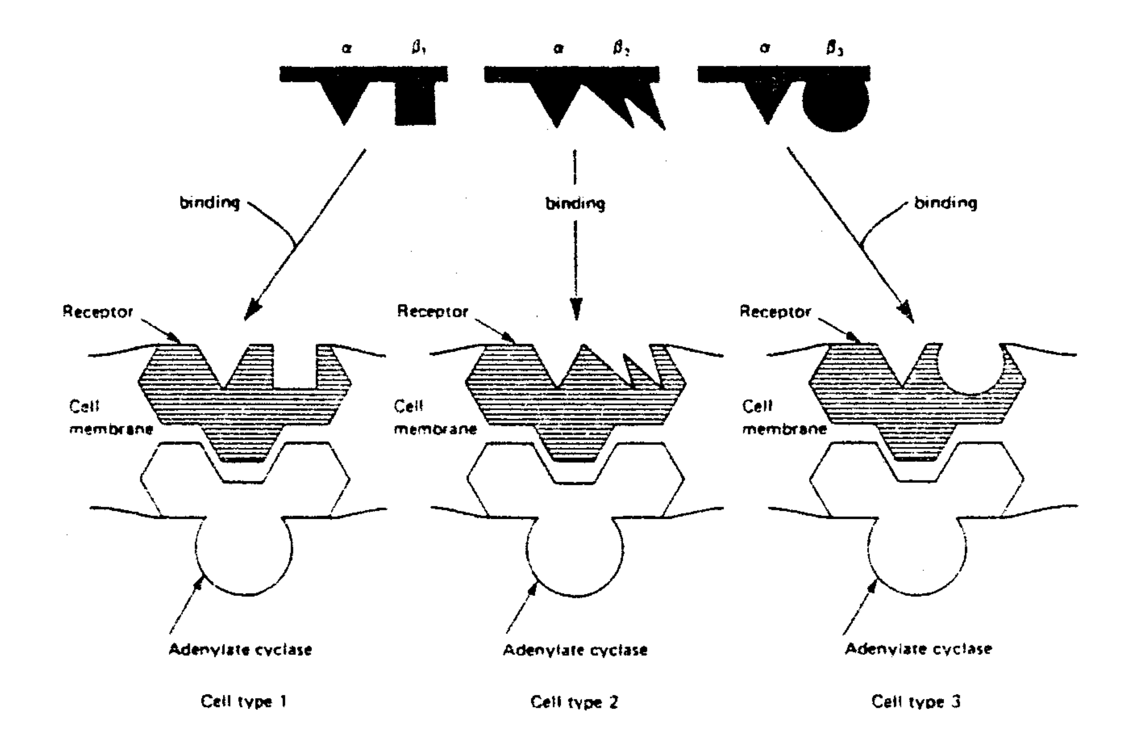
<u>Bufo marinus</u> , <u>Bufo buvo</u> , <u>Rena pipena</u> , <u>Xenpus laevis</u>

هذا ولقد أصبحت التقديرات السابقة نادرة الإستعمال ويتم في عملية التشخيص للحمل العديد من الطرق الحديثة والتي تتميز بدقتها وسرعة أجراؤها .

تفاعل هرمونات (LH) , (FSH) , (TSH) مع مستقبلاتها

لقد سبق أن بينا تشابه هذه الهرمونات الثلاثة من الناحية التركيبية فكل منهما يتكون من وحدتين تركيبيتين Two subunits هي الوحدة التركيبية الفا والوحدة التركيبية بيتا . ويماثل الوحدات الفا معا في الثلاثة هرمونات بينما تختلف وحدات بيتا فيما بينها . من ذلك يبرز سؤال ملح وهو كيف يميز هرمون ال (TSH) الخلية المستهدفة لفعله في الغدة الدرقية وكيف يميز كل من هرمون ال (LH) وهرمون ال (FSH) خلايا ليدج (الخلايا البينية في الخصية) وخلايا الحويصلة المبيضية علي التوالي . ولعل ما نسوقة فيما يلي من إفتراض يكون هو الأكثر منطقيا لتفسير ذلك . وملخصه أن الوحدة التركيبية الفا في كل هرمون تيح وتسهل عملية إرتباطه مع مستقبله علي الخلية المستهدفة بينما تعطي الوحدة التركيبية بيتا لنفس الهرمون القدرة علي الإرتباط المتخصص بمستقبله المميز علي خليته المستهدفة .

ويمثل الشكل التالي هذا الأفتراض تمثيلا تخطيطيا :



ولقد أمكن حديثا فصل وحدتي التركب الفا وبيتا عن بعضها في هرمون ال (HCG) وذلك بواسطة حمض الـ trifluoromethane sulforic acid وذلك لإزالة معظم الأجزاء الكربوهيدراتية دون التاثير علي الجزء البروتيني للهرمون من حيث تتابع أحماضه الأمينية أو الوزن الجزيئي ونشاطه المناعي . ولم تؤثر هذه العملية علي مقدرة هذه الوحدات التركيبية من الإرتباط الطبيعي بمستقبلاتها علي الخلايا المستهدفة . إلا أنه قد يكون لها دور فعال في عمليات البناء أو نقل الهرمون . ولقد وجد ـ بالإضافة إلي ذلك ـ أن لكل من ال (HCG) وال (LH) نشاط أستيرويدي Steroidogenic activity

٦ - الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية :

6 - Adrenocorticotropic hormone (ACTH) :

يتكون هذا الهرمون من سلسلة مفردة من ٣٩ حمضا أمينيا . ويبلغ وزنـه الجزيئـي ٤٥٠٠ ويختلف تركيب وترتيب الأحماض الأمينية في هذا الهرمون بإختلاف أجناس الحيوانـات وإن تسـاوت جميعها في العدد الكلي للأحماض الأمينية الداخلة في تركيبه . وعموما تتشابه الأحماض الأمينية ال ٢٤ الأولي والأحماض الأمينية من ٣٤ : ٣٩ في السلسلة ـ تقريبا ـ في كل من الأبقار والخنازير والأغنـام بينما يختلف تلك الأجناس من الحيوانات في ترتيب الأحماض الأمينية من ٢٥ : ٣٣ وهو مـا يوضحـه الشكل التالي :

Ser Tyr-Ser-Met Glu His-Phe-Arg-Try-Gly Lys-Pro Val Gly-Lys Lys Arg-Arg Pro-Val-Lys Val-Tyr
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23

الأبقار Beef ACTH Phe Glu-Leu-Pro-Phe Ala | (NH_2)Glu-Ala-Ser-Asp-Glu Ala Glu Gly Asp | Pro
39 38 37 36 35 34 | 33 32 31 30 29 28 27 26 25 | 24

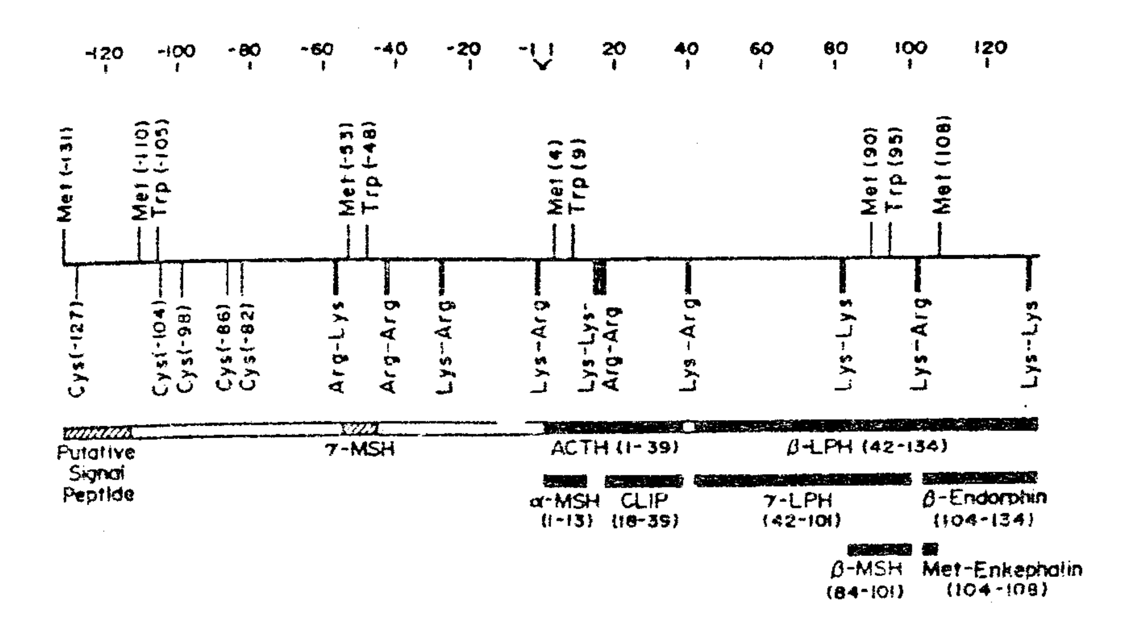
الخنازير Pig ACTH Phe-Glu-Leu-Pro-Phe-Ala | (NH_2)Glu-Ala-Leu-Glu Asp Glu Ala-Gly Asp | Pro
39 38 37 36 35 34 | 33 32 31 30 29 28 27 26 25 | 24

الأغنام Sheep ACTH Phe-Glu-Leu-Pro-Phe-Ala | (NH_2)Glu-Ser-Ala-Glu Asp Asp Glu-Gly Ala | Pro
39 38 37 36 35 34 | 33 32 31 30 29 28 27 26 25 | 24

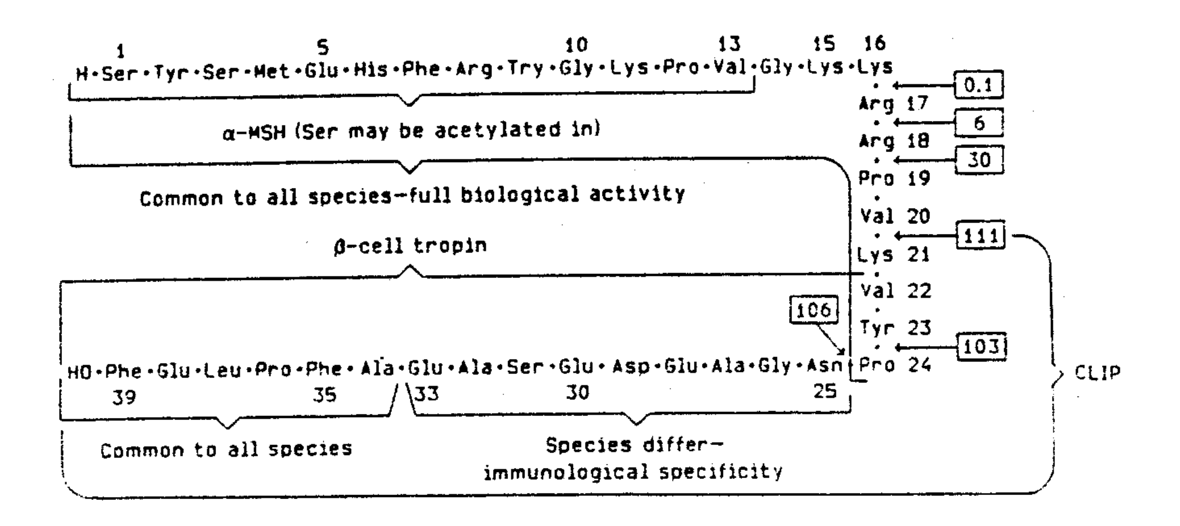
ويرتبط هذا الهرمون تركيبيا بهرمون ال (MSH) وهرمون البيتاليبوتروبين (β - Lipotropin) مما يدل علي أنهم جميعا مشتقات من منتج جيني واحد .

ويمثل الشكل التالي بشير أو طليعة (Precursor) الـ (β - LPH) - (ACTH) وفيـه وضحت مواضع المثيونين (Met) والتربتوفان (Trp) والسيستين (Cys) بين الأقواس كما أفترض في هذا الرسم أن موضع البداية الإنتقالية عند الحمـض الأميـني المثيونين علي الموقـع ١٣١ . وتشـير الخطوط الداكنة المناطق المعروفة لتتابع الأحماض الأمينية . أما الخطوط المفرغة أو المهشرة فتشـير إلي المناطق المفترضة للأحماض الأمينية والتي تم إستنتاجها من دراسة تتابع النيوكلـيوتيدات في

الحمض النووي الرسول (mRNA) كما أشير إلي مكونات الببتيدات المعروفة بخطوط داكنـة حيث وضع أرقام الأحماض الأمينية لكل منها داخل الأقواس . أمـا مواضـع ال (MSH - γ) والاشـارة الببتيدية المقترحة Putative signal peptide فتمت الإشارة اليها بالخط المهشر . إلا أنه لم يتم تحديد نهايات هذه الببتيدات . وإستخرجت معلومات هذا الشكل نقلا عن Nakanishi et al, (1979) ومن مجلة Nature , PP. 278 and 423 : 426 , London .

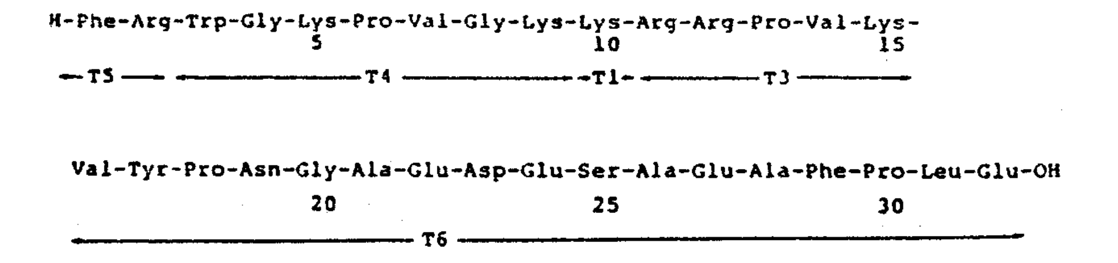


ويوضح الشكل التالي التتابع الخطي Linear sequence للأحماض الأمينيـة في هرمـون ال (ACTH) الآدمي . وتمثل الأسهم أماكن حدوث الإنشقاق hydrolytic cleavage في الهرمـون وتشـير الأرقـام المبينة في المربعات جانب كل سهم إلي النسبةالمئوية للنشاط الهرموني في المركب الناتج عن الإنشـقاق الحادث عند المنطقة التي يشير إليها السهم .



ويتضح من الرسم تكون هرمون ال (β-MSH) من الثلاثة عشر حمض أميني الأولي . كما يتكون هرمون ال (β -cell tropin) من نفس تتابع الأحماض الأمينية من ٢٢ : ٢٩ في ال (ACTH) ويتحدد إختلاف الاجناس في المناعة النوعية immunological specificity من طريقة تتابع الأحماض الأمينية على المواقع من ٣٥ : ٣٩ وهو التتابع الشائع أو المشترك في ال (ACTH)الخاص بكل أجناس الحيوانات .

ويحتوي مستخلص النخامية الآدمي علي ببتيد مثبط لقشرة غدة فوق الكلية يعرف بإسم Corticotropin - inhibiting peptide (CIP) يتركب من ٣٢ حمضا أمينيا ربما بتتابع مماثل لتتابع الأحماض الأمينية من ٧ : ٣٨ في هرمون ال (ACTH) وهو ما يوضحة الشكل التالي :



ولا يمكن لهذا الببتيد تنبيه الكورتيكوستيرويدات ولكنه يثبط إنتاج الكورتيكوستيرويد الذي ينبه إنتاجه هرمون ال (ACTH) في خلايا غدة فوق الكلية المعزولة من الفأر .وعثر علي هذا الببتيد في النخامية المتوسطة (Pars intermedia) للفئران البدينة وراثيا (genetically obese rates) حيث ينبه إفراز الإنسولين . وهو يتفاعل من المصل الضدي (antiserum) الموجه ضد نهاية هرمون ال (ACTH) مما يدفع إلي الإعتقاد بأنه مرتبط ببتيد النخامية المتوسطة الشبيه بالهرمون المنبه لقشرة غدة الادرينال Corticotropin-like Intermediate Lobe Peptide (CLIP) والذي يتكون من تتابع الأحماض الأمينية من ٢٠ : ٣٩ في تركيب ال(ACTH)ويطلق علي هذا الهرمون (β-Cell Tropin) ويقوي هذا الهرمون إفراز ال Glucose Induced Insulin (GII) .ويبدو أن لهذا الهرمون نفس صفات الجزء من الحمض ٢٢ - ٣٩ في تركيب ال (ACTH) .

ويتلخص الفعل البيولوجي لهرمون ال (ACTH) في تنبيه قشرة غدة فوق الكلية لإفراز الكورتيزول . حيث وجد أن إزالة الغدة النخامية يستتبعه ضمور حتمي في المنطقة الحزمية Zona fasciculata والمنطقة الشبكية Zona reticularis لقشرة غدة فوق الكلية إلا أن ذلك لا يودي إلي أي تاثير علي المنطقة التكويرية Zona glomerulosa في القشرة أو علي نخاع الغدة Adrenal medulla بينما يودي الحقن اليومي بمستخلصات النخامية الغدية إلي زيادة منطقتي Zona fasciculata and Zona reticularis . ويصاحب حالات قلة نشاط النخامية الغدية ضمور في قشرة غدة فوق الكلية وقلة نشاطها الإفرازي مثلما يحدث عند الإصابة بمرض التقزم Dwarfism .

ويؤدي الحقن بهرمون ال (ACTH) إلي ظهورالأعراض الآتية :

١) زيادة توارد الدم إلي غدة فوق الكلية مع تضخم في القشرة .

٢) زيادة إفراز قشرة فوق الكلية لهرموناتها .

٣) إختفاء الليبيدات (خاصة الكولستيرول) وحمض الاسكوربيك من قشرة غدة فوق الكلية .

وينظم هرمون الكورتيزول Cortisol وهو من هرمونات القشرة إفراز ال (ACTH) وذلك

عن طريق الفعل الإغتذائي العكسي Feed - back mechanism لهذا الهرمـون . كمـا يسـبب الحقـن بالأنسولين Insulin والبروجين Progene إلي سرعة أفـراز ال (ACTH) . وتسـتعمل هـذه الظـاهرة لإختبار طبيعة العمل المشترك لكل من الهيبوثالاماس والنخامية وقشرة غدة فوق الكلية وهو ما يسـمي بالـ Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Function كما يسـتعمل ال lysine - vasopressin لقياس النشاط المشترك لكل من النخامية وغدة فوق الكلية Pituitary - Adrenal Function الـذي يؤثر مباشرة علي النخامية الغدية لتفرز هرمون الـ (ACTH) وعلي الهيبوثالاماس بطريقة غير مباشرة.

وتتلف الإنزيمات الهضمية هرمون الـ (ACTH).لذا يعطي بـالحقن . وسـرعان مـا يصبـح الهرمون غير فعال بيولوجيا نتيجة لفعل الكبد والكلية حيث تبلغ فترة نصف العمر حوالي ١٥ دقيقة .

وللمتغيرات البيئية الغير مناسبة أو الضارة تأثير علي زيادة معدل إفراز هرمون الــ (ACTH) نتيجة لتنبيه إفراز عامل إفراز الهرمون من الهيبوثالاماس Corticotrophic Releasing Factor (CRF)

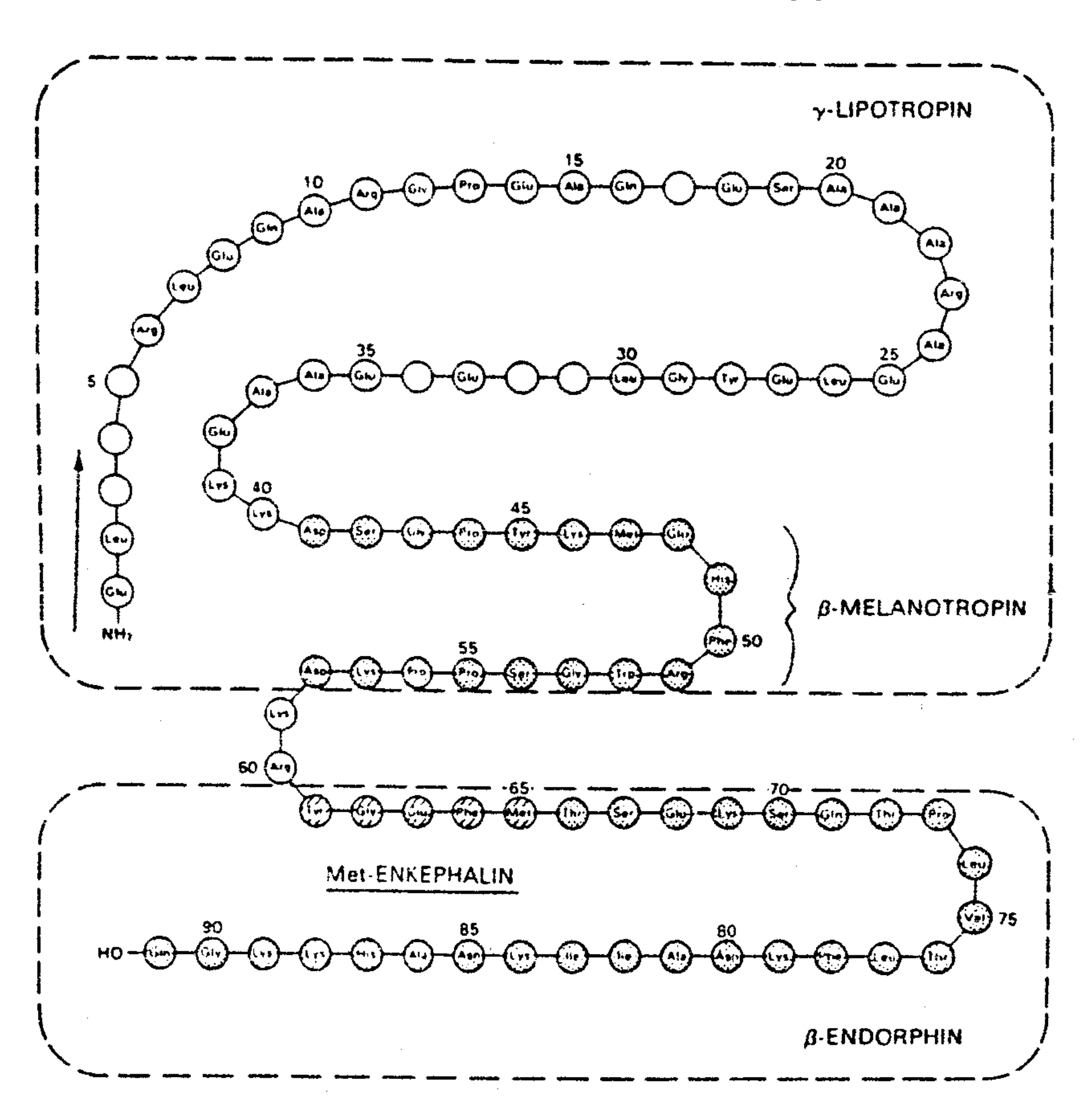
٧ – الهرمون المولد للخلايا الصبغية :

7 - Melanocyte - Stimulating Hormone (MSH) :

يلخص الجدول التالي الخصائص التركيبية والتكوينية لكل من ال α MSH وال β MSH في الإنسان:

الخصائص	α MSH	β MSH
الوزن الجزيئي	١٥٠٠	٢٦٠٠
عدد الاحماض الامينية	١٣	٢٢
تكوين الهرمـون وتتابع الأحماض الأمينية	يمـاثل تتـابع الأحمـاض الأمينيـة مــن ١٣:١ في جزيئي ال (ACTH)	يتكـــون مـــن أنشـــقاق هرمـــون جامـاليبوتروبين النـاتج من أنشـقاق البيتاليبوتروبين

و يمثل الشكل التالي العلاقة التركيبية بين الجاماليبوتروبين (γ - Lipotropin) وهرمون β - MSH (β Melanotropin) وال Met - Enkephalin والبيتا أندورفين β Endorphin نقـلا عـن Li مـن كتابه المعنون (التأثيرات البيوكيميائية للهرمونات) - الجزء التاسع - صفحات من ٣ : ٤١ والـذي نشرته المطبعة الأكاديمية بنيويورك بالولايات المتحدة الاميريكية عام ١٩٨٢ .



ويعتبرهرمون ال MSH من الهرمونات العديدة الببتيدات حيث يتكون الصورة البيتا منه من ٢٢ حمضا أمينيا كما سبق ذكره . ويتشابه ال ١٤ حم ض أميني الاولي فيه مع ال ١٤ حمض أميني الأولي لهرمون ال (ACTH) أما في الحيوانات فهو يتكون من ١٣ حمضا أمينيا (كما هو الحال في الصورة الفا من ال MSH في الانسان) حيث تتشابه تتابع هذه الأحماض مع تتابع مثيلاتها في هرمون ال (ACTH) كما يتضح من الشكل التالي .

```
              1   2   3   4   5     6    7   8   9   10  11  12  13   14    15    16  17  18
Pig β-MSH   Asp-Glu-Gly-Pro- Tyr -Lys- Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly  Ser- Pro  -Pro-Lys-Asp

                          1   2     3    4   5   6   7   8   9   10   11    12    13
Pig α-MSH             R-Ser- Tyr  Ser- Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly  Lys   Pro  -Val

                          1   2     3    4   5   6   7   8   9   10   11    12    13  14 ..39
Pig ACTH                Ser- Tyr -Ser- Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly  Lys- Pro  -Val-Gly .....
                                                                               ........Phe
```

من ذلك نشأ الأعتقاد بتشابه الفعل البيولوجي لكل من ال(MSH) وال (ACTH) وهوما يحدث تحت ظروف معينة .فيزيد الحقن بهرمون ال (ACTH)لمدد طويلة مثلا من قتامة الجلد .كما أن لهرمون ال MSH بعض النشاط البيولوجي لهرمون ال ACTH وأن كان يقل عنه في الفاعلية .

ويفرز هرمون ال MSH من النخامية المتوسطة Pars intermedia ويمكن أعتباره من أحدي وسائل الحيوان للأقلمة بالظروف المحيطة به . حيث يعمل علي تغيير لون الجلد في بعض الحيوانات لملائمة الظروف البيئية .

ويقع افراز ال MSH تحت تأثير الهيبوثالاماس حيث تعمل علي تثبيط أفرازه . كما أن لبعض المنبهات البيئية مثل الضوء ودرجة الحرارة والرطوبه وغيرها تأثير موجب علي معدل أفراز هذا الهرمون (تزيده) وذلك من خلال تأثيره علي العين التي تنقل فعل هذه المؤثرات عن طريق الاعصاب المستقبلة الي الجهاز العصبي المركزي ثم الي الهيبوثالاماس التي تنبه النخامية المتوسطةلإفراز ال MSH.

٨ – هرمون البيتاليبوتروبيـــــن : 8 - Bita Lipotropin (β - LPH)

هناك صورتين من الليبوتروبين هما (بيتا ،حاما) (β-LPH and γ - LPH) ويتكون البيتا ليبوتروبين من ٩١ حمضا أمينيا بتتابع أوضحناه عند الكلام عن ال (MSH) يمكـن الرجـوع اليه . ويحدث انشقاق (Cleavage) في هـذا الهرمـون عنـد أمـاكن محـددة بواسـطة فعـل إنزيمـات ال Endopiptidases حيث تتكون مركبات هرمونية نبينها في الجدول التالي :

مكان حدوث الانشقاق في جزيئ البيتاليبوتروبين	المركب الهرموني المتكون
من الحمض الأميني رقم ١ : ٥٨	حاما ليبوتروبين γ - Lipotropin
من الحمض الأميني رقم ٤١ : ٥٨	بيتاميلاتوتروبين β - MSH
من الحمض الاميني رقم ٦١ : ٦٥	مت أنكفالين Met - Enkephalin
من الحمض الأميني رقم ٦١ : ٩١	بيتاأندورفين β - Endorphin

ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في جزيئ البيتاليبوتروبين .

H-Glu-Leu-Thr-Gly-Gln-Arg-Leu-Arg-Gln-Gly-
5 10

Asp-Gly-Pro-Asn-Ala-Gly-Ala-Asp-Asp-Gly-
15 20

Pro-Gly-Ala-Gln-Ala-Asp-Leu-Glu-His-Ser-
25 30

Leu-Leu-Val-Ala-Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-
35 40

Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-
45 50

Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp-Lys-Arg-Tyr-Gly-
55 60

Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-
65 70

Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-
75 80

Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-OH
85 89

٩ ـ هرمون البيتا إندورفين : 9 - Bita - Endorphin:

نبين فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية في حزيئ البيتاإندورفين الآدمي الناتج أيضا من إنشقاق في حزيئ البيتاليبوتروبين ليكون الجاما ليبوتروبين والبيتا إندورفين .

```
                5                        10
H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-

                 15                      20
Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-

                 25                          31
Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-OH
```

ولا يفوتنا أن نعيد إلي الأذهان ما سبق لنا قوله من تتابع الأحماض الأمينية في حزيئ كل من البيتاليبوتروبين والبيتا إندورفين نقلا عن Li أيضا من كتابه المعنون بـ (التاثيرات البيولوجية للهرمونات) والمنشور عام ١٩٨٢ .

ولقد زاد الإهتمام في السنوات القليلة الماضية بهذا الهرمون والمركبات الناتجة من تحلله حيث أظهرت المعلومات المتاحة لنا في هذا المجال تكون كل من البيتاليبوتروبين وهرمون ال (ACTH) من شفرة وراثية واحدة (الناتجة من تتابع خاص للنيوكليوتيدات علي ال DNA) . كما لوحظ إفراز كلا الهرمونين معا وفي وقت واحد من النخامية الغدية كإستجابة لحدوث الاجهاد (stress) . وحديثا جدا أمكن إثبات أن هرمون البيتاليبوتروبين والبيتاإندورفين يعملان ربما بطريق مباشر لتنبيه إفراز البرولاكتين الذي قد يكون له تأثير واضح في التأقلم علي تأثير أي إجهاد حادث . حيث قد يظهر البرولاكتين بعض التأثيرات المشابهة كزيادة الجلوكوز في الكبد.

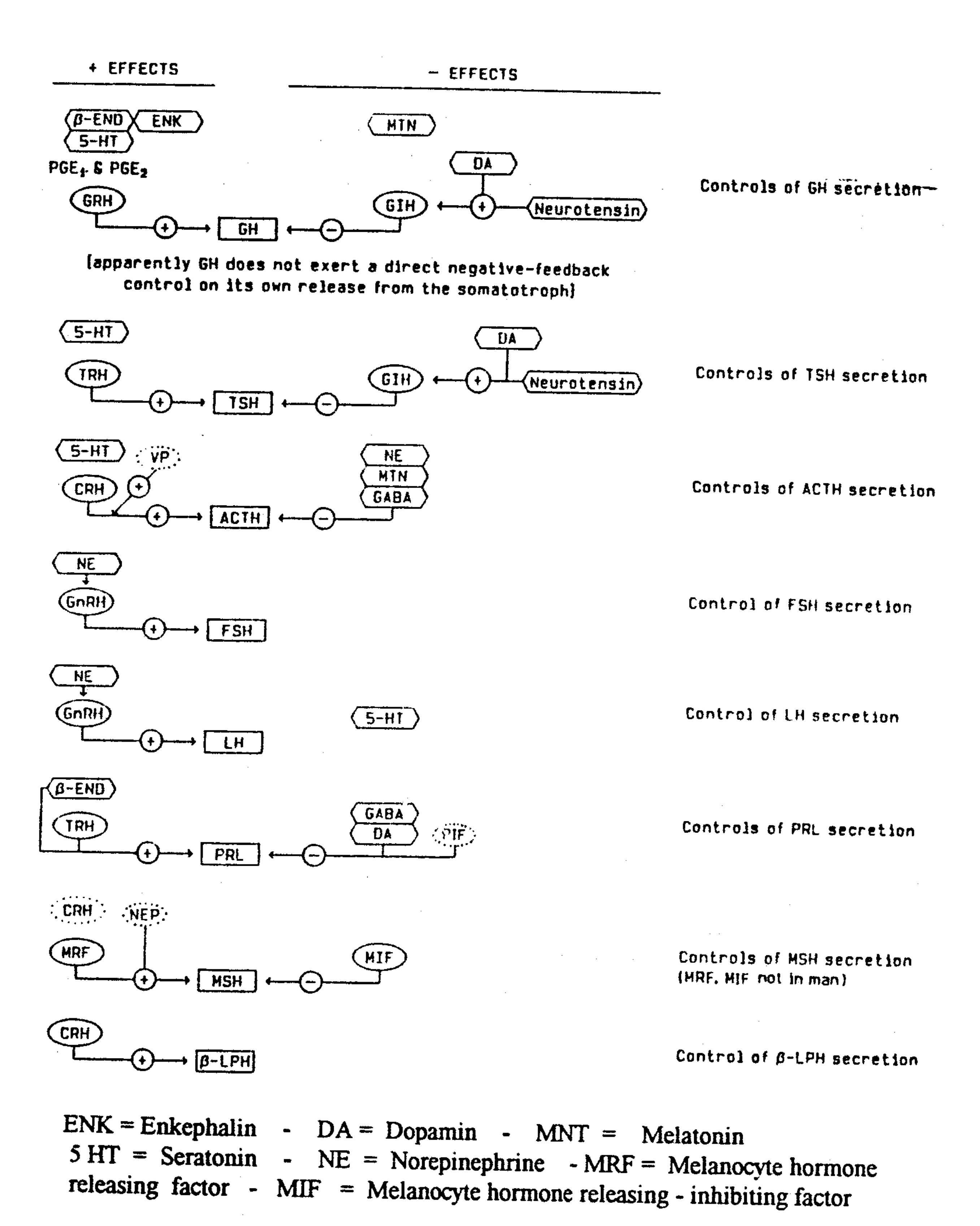
دور البيتا إندورفين في حالات حدوث الإجهاد :

لقد إكتشف إفراز كل من البيتا إندورفين وال (ACTH) من النخامية الغدية كإستجابه لتعرض الحيوان لأي إجهاد . كما يزيد إستئصال غدة فوق الكلية من إفراز هذين الهرمونين مما يدل على أنه قد يكون للكورتيزول دور إغتذائي عكسي مثبط لإفراز كلا الهرمونين وبالتالي قد يكون للبيتا إندورفين دور في ميكانيكية التأقلم لأي إجهاد متعاونا في ذلك مع هرمون ال (ACTH) . ويتم إفراز هذين الهرمونين كإستجابة لفعل هرمون الهيبوثالاماس المنبه لإفراز هرمون ال (ACTH) والمعروف بإسم Corticotropin releasing hormone (CRH) وهو ما يؤكد إرتباط الهرمونين في ميكانيكية تأثيراتهما وكونهما منتجات شفرة وراثية واحدة .

وتأكيدا لما سبق ذكرة فقد وجد أن الحقن بالجلوكوكورتيكويدات المختلفة مثل الديكساميثازون (Dexamethasone) يثبط ، إفراز كل من البيتا إندورفين وال (ACTH) وقد يكون التأثير المثبط للجلوكوكورتيكويدات في هذه الحالة عن طريق تثبيط تكوين الحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) الخاص بتكوين كل ما ال (ACTH) والبيتا إندورفين .

عوامل تنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية الرئيسيبة

يتم التنظيم المركزي لهرمونات الجزء القاعدي Pars distalis من النخامية بواسطة عوامل أو هرمونات الإفراز التي تفرزها الهيبوثالاماس . Hypothalamic releasing hormones بالأضافة لفعل بعض الناقلات العصبية Neurotransmitters التي تفرز من أجزاء متعددة من الجهاز العصبي المركزي .ونلخص في الشكل التالي بعض العوامل الرئيسية التي لها دور هام في تنظيم إفراز هرمونات النخامية القاعدية والتي تنحصر إما في هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية والتي أحطناها بدائرة بيضاوية الشكل أو في الناقلات العصبية التي أحيطت بإطار سداسي الشكل كما رمز بالعلامة (-) لتلك العوامل ذات التأثير المثبط وبالعلامة (+) للعوامل ذات التاأير المنشط أو المنبه للإفراز .



ENK = Enkephalin - DA = Dopamin - MNT = Melatonin
5 HT = Seratonin - NE = Norepinephrine - MRF = Melanocyte hormone releasing factor - MIF = Melanocyte hormone releasing - inhibiting factor

منظمات إفراز هرمونات النخامية الغدية (الأمامية)

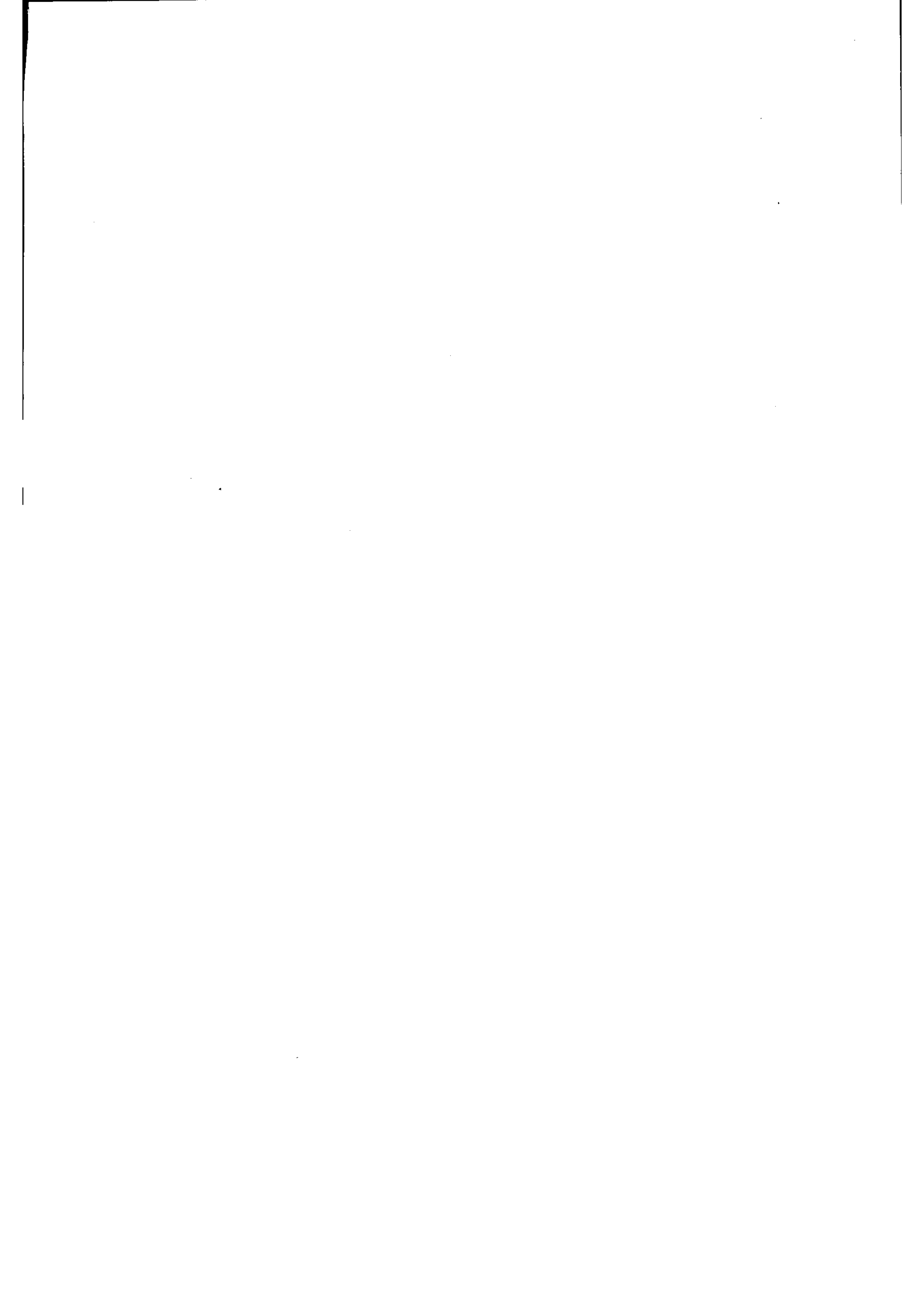
يقع معدل إفراز هرمونات النخامية الغدية المختلفة تحت التأثير المنظـم لهرمونـات أو عوامـل الإفراز التي تقوم الهيبوثالاماس بإفرازها بجانب تأثرها بمنظمات أخري يمكن إجمالها في الجدول التالي :

Anterior pituitary hormone	Releasing factors		Other regulators	
	+	−	+	−
Growth hormone (GH)	GRH (somatocrinin)	GIH (somatostatin)	Insulin β-Endorphin Serotonin PGE_1 PGE_2 Acetylcholine (lowers GIH) Hypoglycemia (mediated by norepinephrine or serotonin)	Melatonin Dopamine Norepinephrine (releases GIH) Neurotensin (releases GIH)
Thyrotropin-stimulating hormone (TSH)	TRH		Histamine (stimulates TRH release) Norepinephrine (stimulates TRH release) Dopamine (stimulates TRH release)	Serotonin (inhibits TRH release) GIH (inhibits TRH release)
Adrenocorticotropic hormone (ACTH)	CRH		Serotonin (stimulates CRH release) Epinephrine	Melatonin GABA[a] Norepinephrine
Follicle-stimulating hormone (FSH)	GnRH		GnRIF(?) (dopamine?)	Melatonin (stimulates GnRH release) Norepinephrine (stimulates GnRH release) Acetylcholine (stimulates GnRH release) Thymosin (stimulates GnRH release)
Luteinizing hormone (LH)	GnRH	GnRIF(?) (dopamine?)	Norepinephrine (releases GnRH) Thymosin (stimulates GnRH release)	Serotonin (may act on anterior pituitary)
Prolactin (PRL)	TRH(?)	PIF(?) (dopamine?)	β-Endorphin Suckling (mediated by serotonin) Hypoglycemia (mediated by serotonin)	GABA[a] GIH (inhibits TRH release)
β-Lipotropin (β-LPH) and β-endorphin	CRH (same regulation as for ACTH)			
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	CRH (same regulation as for ACTH)[b]			

[a] γ-Aminobutyric acid.
[b] MSH usually is secreted from intermediate pituitary under controls different from CRH.

إلا أنه يجب التنويه إلي أن معلومات هذا الجدول إنما رتبت حسب آخر تصور علمي وما زالت تلك المعلومات ناقصة حتي الآن حيث تتزايد يوما بعد يوم المعلومات الخاصة بمعرفة منظمات إفراز هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية وهرمونات النخامية الغدية المنبهة لمختلف غدد الجسم . فأحيانا ما يلاحظ لمنظم معين تأثير خاص خارج الجسم (in vitro) مخالفا لتأثيره داخل الجسم (in vivo) . غير أن المعلومات الواردة في الجدول السابق إنما تعطي مثلا علي مدي تعقد عمليات إفراز هرمونات الهيبوثالاماس والنخامية الغدية .

ونود في هذا المقام من أن نلفت النظر إلي أننا قد بينا كل من العوامل ذات التأثير المنبه والأخري ذات التأثير السالب ذاكرين أسماء تلك العوامل كاملة مقرونة برموزها المختصرة والمتعارف عليها في الأوساط العلمية وباللغة اللاتينية إقتناعا منا بعدم جدوي ترجمة تلك الأسماء بالعربية حتي يتعود القارئ عليها بهذه اللغة مما يكون له أكبر الفائدة له عند رغبته في الإستزادة العلمية في هذا المجال عندما يلجأ إلي المراجع العلمية الأجنبية حيث يندر بل ينعدم ـ علي حد علمنا ـ وجود أي مرجع باللغة العربية في هذا المجال . والأمل معقود علي مجمع اللغة العربية المصري - لعراقته ـ والمجامع اللغوية المماثلة في مختلف الدول العربية والمؤتمرات العلمية العربية لوضع أسس التسمية العربية لمختلف المصطلحات لهذا العلم بطريقة يتفق عليها جميع العلماء العرب .



هرمونات النخامية العصبية (الخلفية)

Posterior Pituitary Hormones

تفرزالنخامية الخلفية في كل من ذكور وأناث الحيوانات الراقية هرمونان مهمان هما

١) الفازوبرسين **Vasopressin (VP)** : أو الهرمون المانع لإدرار البول كما يسمي في بعض الأحيان Antidiuritic Hormone (ADH)

٢) الاوكسيتوزين **Oxytocin (OT)** : وهو في الإناث ذو تأثير كعامل نزول اللبن من الضرع .

وكلا الهرمونين غير بيتيدي Non peptides شديدي الإرتباط معا من الناحية التركيبية مما يعطي إنطباعا علي أنهما يتكونان من تركيب عاملي واحد Same ancestral gene .

ويتلخص التأثير الأساسي المميز لهرمون ال (VP) في تنبيه إعادة إمتصاص الماء خلال الأنيبيات الكلوية البعيدة distal tubular kidney . ويتأكد هذا التأثير لأنه عند غياب هذا الهرمون تزيد كمية البول المتكونة خلال اليوم بشكل كبير حتي أنه يمكن جمع أكثر من ٢٥ لترا من البول شديد التخفيف خلال ال ٢٤ ساعة . وعليه فيتوقف معدل إفراز هذا الهرمون علي مدي الحاجة للحفاظ علي إسموزية بلازما الدم داخل حدود معينة وهي حدود الثبات الذاتي Homeostasis وبالأخص عند زيادة تركيز أيونات الصوديوم الناتجة من زيادة معدل إمتصاص كلوريد الصوديوم . ويزيد إفراز هرمون ال (VP) أيضا عند إنخفاض حجم الدم أو ضغطه . ويرتبط موضع أو مكان تخليق هذا الهرمون في الهيبوثالاماس - علي ما يبدو - إرتباطا وثيقا بمواضع مستقبلات الإسموزية Osmpreseptor Sites والتي تشعر بأي تغير في تركيزات الإلكترولتيات في الدم حيث تعطي الإشارة لإفراز الهرمون من عتد النهايات العصبية في النخامية الخلفية .وترتبط مستقبلات الأسموزية هذه بمركز العطش في الهيبوثالاماس

ويتفاعل الهرمون مع ما يسمي بنظام الرينين انجيوتنسين renin-angiotensin system وكلها عبارة عن وسائل الجسم لتنظيم التوازن المائي water balance به .

ومن جهة أخري يتميز دور ال (OT) بكونه أقل وضوحا أو تحديدا . فيلعب في الإناث دورا كبيرا في نزول اللبن من الضرع لتغذية الرضيع . كما يسبب إنقباض عضلات الرحم للمساعدة في تسهيل عملية الولادة عند نهاية فترة الحمل . ويجدر بنا أن نشير إلي وجود بعض العوامل المانعة لتأثير هرمون ال (OT) علي عضلات الرحم أثناء الحمل .

ولقد لوحظت بعض التأثيرات المشتركة لكل من ال (VP) وال (OT) حيث يمكن لهرمون ال (VP) من تنبيه إنقباض عضلات الرحم في الإنسان كما أنه يمكن أن ينبه نزول اللبن من الثدي إلي حد ما . وتختلف طبيعة المنبه الذي يسبب إفراز أي من الهرمونين مما يؤكد إلي حد ما أن هرمون واحد منهما يفرز كإستجابة لحاجة معينة . هذا ويمكن توقع إشتراك أو تشابه النشاط البيولوجي للهرمونين نتيجة للتشابه الكبير في تركيبهما الجزيئي كما يؤدي وجود التشابه التركيبي إلي تماثل إستجابة كل من الهرمونين لبعض التنبيهات . وفي المقابل لوحظ تضاد بين بعض تأثيرات الهرمونين . فبينما ترفع الجرعات العلاجية من ال (VP) ضغط الدم فإن هرمون ال (OT) يخفض ضغط الدم بدرجة بسيطة. وبالمثل لوحظ نفس الإتجاه التأثيري للهرمونين علي إنقباض الشرايين التاجية . فبينما يسبب ال (VP) إنقباض الشرايين التاجية يسبب هرمون ال (OT) إنبساطها . ورغم أن التاثير الأساسي والرئيسي للـ (VP) هو تثبيط إدرار البول فان للـ (OT) إمكانية إظهار نفس التأثير.

ومما يجدر الإشارة إليه أن للـ (OT) مكانة خاصة كبشير لتكوين بعض الببتيدات ذات النشاط البيولوجي من الجهاز العصبي المركزي . كما إتضح أن للـ (VP) دورا في إ فراز

هرمون ال (ACTH) بينما للـ , (OT) - في بعض أجناس الحيوانـات ـ دورا في تكويـن كـل من عاملي إفراز (MSH) وتثبيط (MIH) الهرمـون المنبـه للخلايـا المولـدة للصبغـات. وعليه فيرجع أن يكون هناك ميكانيكية خاصة لتوزيع الأدوار بين كل من الـ (VP) والـ (OT) في تكوين عوامل الإفراز وبعض النواتج البيولوجية النشطة من الجهاز العصبي المركزي وتخزينها في النهايات العصبية للهيبوثالاماس في النخامية العصبية .

وفي النهاية يجدر بنا أن نشير أن دور الـ (OT) في ذكور الحيوانات غير واضح حتي الآن إلا أنه عندما يتم تعيين تأثيرات جديدة لهذا الهرمون علي الأنسجة المشتركة بين الذكور والأناث فانه عندئذ سيتضح دور هذا الهرمون في الذكور .

التركيب الكيميائي لهرمونات النخامية العصبية (الخلفية) النشطة والبديلة :

يعتبر هرمون الاوكسيتوزين (OT) والفازوبرسين (VP) أهم المكونات الأساسـية لمستخلص النخامية العصبية المعروفة بإسم البتيوتريـن (Pituitrin) ويتشـابه كـلا الهرمونـين السابقي الذكر في تركيبيهما الكيميائي لدرجة كبيرة حيث يتكون كل منهـا مـن حلقـة مـن ستة أحماض أمينية وذيل من ثلاثة أحماض أمينية كما يتضح مما ياتي :

```
         2      1
        Tyr  - Cys
       /          |
  3 [Ile]         S
       |          |
  4  Gln          S
       \          |
        Asn - Cys - Pro - [Leu] - Gly·NH2
         5     6     7      8       9
```

Oxytocon الاوكسيتوزين

```
       2    1
      ,Tyr -Cys
3 [Phe]      |
   |         S
             |
4 Gln        S
             |
   `Asn-Cys-Pro-[Arg/Lys]-Gly•NH2
     5   6   7     8       9
```

أرجنين / ليسين فازوبرسين Arg/Lys Vasopressin

```
       2    1
      ,Tyr -Cys
3 [Ile]      |
   |         S
             |
4 Gln        S
             |
   `Asn-Cys-Pro-[Arg]-Gly•NH2
     5   6   7    8    9
```

أرجنين فازوتوزين Arg Vasotocin

هذا ويوجد الأوكسيتوزين بمعدل (50 mU) في الأنوية الفوق بصرية supraoptic والجاربطنية Paraventricular بينما يوجد الأرجنين / ليسين فازوبرسين بمعـدل (200 mU) في النـواه الفـوق بصـرية وبمعـدل (80 mU) في النـواة الجاربطنيـة .أمـا تركيـب الأرجنـين فازوتوزين فهو التركيب القديم المشكوك في وجوده في الغـدة الصنوبريـة pineal gland .

ويجدر بنـا في هـذا الصـدد مـن أن نسـرد الملاحظـات التاليـة عـن العلاقـة التركيبيـة والوظيفية لهذه التراكيب الهرمونية :

١) لا يمثل الحمض الأميني الواقع عند النهاية الحرة للأوكسيتوزين وهو الحمض رقم (١) أي أهمية من حيث النشاط الحيوي للهرمون حيث لوحظ أن مركب Deaminooxytocin أكثر نشاطا من الناحية الحيوية عن الأوكسيتوزين نفسه .

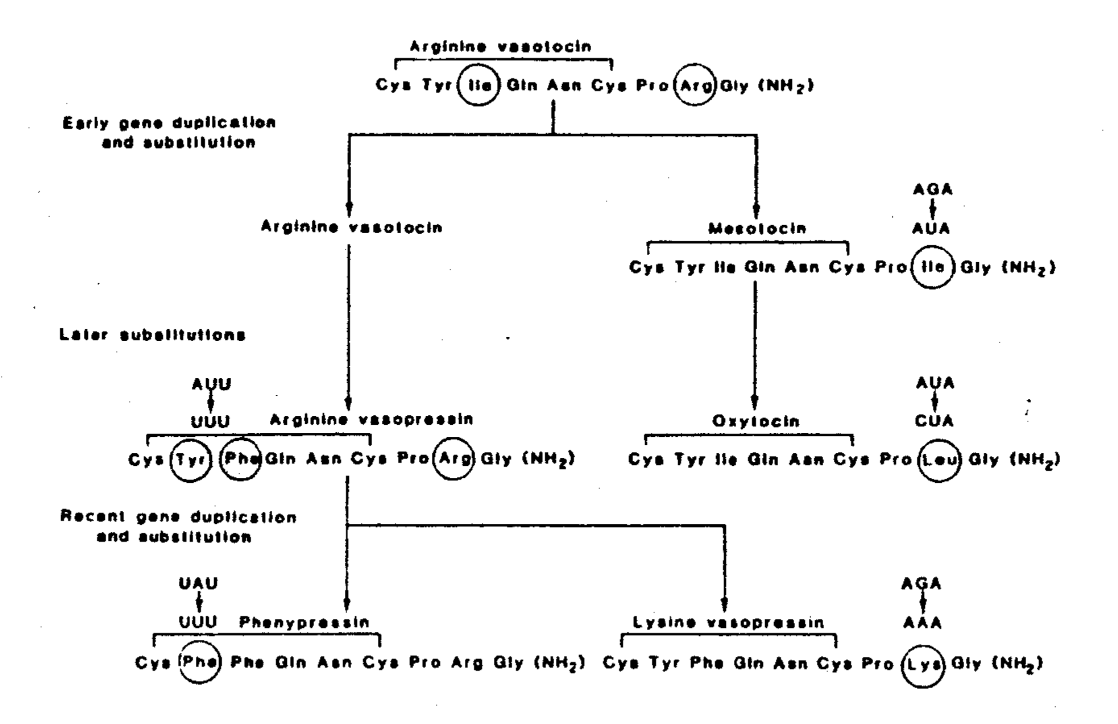
٢) يودي إستبدال الليوسين (leu) Leucine الموجود علي الموقع رقم (٨) في هرمون الأوكسيتوزين بالأيزوليوسين (Ile) Isileucine إلي تقليل درجة نشاط الهرمون البيولوجية .

٣) يفقد الأوكسيتوزين نشاطه الحيوي تماما إذا إستبدل الجلوتامين (Glu) Glutamine الموجود علي الموقع رقم (٤) بحمض الجلوتاميك Glutamic acid.

٤) يعتبر الأرجنين (Arg) وهو الحمض الأميني رقم (٨) الواقع علي السلسلة الجانبية هرمون الأرجنين فازوبرسين Agr - Vasopressin (AVP) أساسي لإكساب الهرمون القدرة أو النشاط المانع لإدرار البول . وهو ما يعلل إختلاف طبيعة النشاط الحيوي بينه وبين الأوكسيتوزين .

٥) يمثل الإختلاف في الحمض الأميني رقم (٣) بين كل من الهرمونين أساس آخر لإختلاف تأثيراتهما البيولوجية .

وتوضح الشكل السابق أيضا تركيب هرمون الأرجنين فازتوزين Arginine Vasotocin (AVT) الذي قد يوجد في الغدة الصنوبرية Pineal gland . وعند مقارنة هذا الهرمون (AVT) بهرمون الأوكسيتوزين والأرجنين فازوبرسين يتضح لنا إشتراكه مع الأوكسيتوزين في إحتواء كل منهما علي الحمض الأميني الأيزوليوسين (Ile) علي الموقع (٣) كما يشترك مع الأرجنين فازوبرسين في إحتواء كل منهما علي الأرجنين (Arg) علي الموقع رقم (٨) . وهرمون ال (AVT) نشط جدا في تنظيم الوظائف التناسلية بصفةخاصة ويبدو أنه من الأسلاف الطليعية لكل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين وهو ما يوضحه الشكل التالي الذي يبين التطور التكويني لهما من الارجنين فازوتوزين Arginine vasotocin .



من ذلك يلاحظ أن للثدييات المقدرة علي إنتاج هرموني النخامية العصبية عن طريق التضاعف العاملي Gene duplication إلا أنه قد يحدث بعض الطفرات عند التكوين الهرموني في الغدة ينتج عنه تغيير في الشفرة الوراثية التي تؤثر علي تغيير حمض أميني واحد في التتابع التكويني للأحماض الأمينية عند تكوين الهرمون البتيدي . ولقد أوضحنا في الرسم التغيير المحتمل في الشفرة الوراثية (في تتابع النيوكليوتيدات علي الأحماض النووية ال DNA وال mRNA المغير لحمض أميني إلي حمض أميني آخر والذي أحطناه بدائرة تمييزا له .

ولقد أمكن حديثا إكتشاف مركبين في الغدة الصنوبرية أعطي لهم إسم النيوروفيسينات (Nps) Neurophysins وهي مركبات بروتينية تتكون في الغالب من تركيب عاملي واحد مثل الفازوبرسين والأوكسيتوزين اللذان يتكونان في الهيبوثالاماس . ولهذه المركبات دور أساسي أثناء عملية إنتقال كل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين من أماكن تخليقها الطبيعي في أنوية الهيبوثالاماس إلي النخامية العصبية ثم إلي خلاياهما المستهدفة عبر الدورة الدموية .

التفاعل بين هرمونات النخامية العصبية والجانب النشط للنيوروفيسينات:

تنتقل هرمونات النخامية العصبية من أماكن تكوينها في الخلايا العصبية لأنوية الهيبوثالاماس الخاصة علي طول محاور تلك الخلايا المسئولة عن إنتاجها إلي أسفل حيث النخامية العصبية . ويتحد كل هرمون منها - أثناء عملية الإنتقال هذه - مع مركب بروتيني خاص به يعرف بالنيوروفيسين (NP) Neurophysin مكونا مركبا من الهرمون والنيوروفيسين المتحد معه . ويتحد الأوكسيتوزين بال (NPI) مكونا مركب (OT - NPI) بينما يتحد الفازوبرسين مع ال (NPII) مكونا مركب (VP - NPII) .

ويتراوح الوزن الجزيئي للـ (NP) ما بين ٩٫٥ : ١٠ الاف . ويتشابه الـ (NPI) مع الـ (NPII) إلي حد كبير . ويمكن لأي من الفازوبرسين أو الأوكسيتوزين من أن يتحد مع أي منها خارج الجسم (in vitro) . وتحتوي النيوروفيسينات (Nps) في بعض الأحيان علي ليبيدات – متحدة معه إتحادا غير تساهمي (noncovalantly) – مثل الكولستيرول (cholesterol) والفوسفاتيديل كولين (phosphatidylcoline) والفوسفاتيديل أيثانولامين(phosphatidylethanolamine) والفوسفاتيديل سيرين (phosphatidylserene) والأسفنجوميلين (sphingomylen) . الا أن دور هذه الليبيدات غير واضح حتي الآن .

وتزداد فترة نصف العمر half life لكل من الأوكسـيتوزين والفازوبرسـين بشـكل كبير عند إتحادهما بالـ (NP) في الدم حيث تطول من ٣ دقايق إلي حوالي ١٠ : ٢٠ دقيقة . وربما يودي إتحاد الهرمون مع الـ (NP) الخـاص بـه إلي ثبـات الهرمـون داخـل الغـدد العصبيـة المفرزة له إلا أنه يقل هذا التأثير عند إفراز الهرمون في الدم .

ويبين الشكل التالي تتابع الأحماض الامينية في حزئ بعض الـ (NPs) .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Bovine II	Ala	Met	Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Gln	Cys	Leu	PRO	CYS	GLY	PRO	GLY	GLY	LYS	GLY	ARG
Porcine III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bovine I	—	—	Val	Leu	—	—	—	Asp	Val	—	Thr	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine II	—	—	Val	Leu	—	—	—	Asp	Val	—	Lys	—	—	—	—	—	—	—	—	—

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Bovine II	CYS	PHE	GLY	PRO	SER	ILE	CYS	CYS	GLY	ASP	GLU	Leu	Gly	Cys	Phe	Val	Gly	Thr	Ala	Glu
Porcine III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bovine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Bovine II	Ala	Leu	Arg	Cys	Gln	Glu	Glu	Asn	Tyr	Leu	Pro	Ser	Pro	Cys	Gln	Ser	Gly	Gln	Lys	PRO
Porcine III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bovine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Bovine II	CYS	GLY	SER	GLY	GLY	ARG	CYS	ALA	ALA	ALA	GLY	ILE	CYS	CYS	ASN	ASP	GLU	Ser	Cys	Val
Porcine III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Porcine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bovine I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Ser	Pro	Asp	Gly	—	His
Porcine II	—	—	—	Glu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Pro	Asp	Gly	—	Arg

	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
Bovine II	Thr	Glu	Pro	Glu	Cys	Arg	Glu	Gly	Ile Val	Gly	Phe	Pro	Arg	Arg	Val
Porcine III	—	—	—	—	—	—	—	—	Ala	Ser	—	Leu	—	—	Ala
Porcine I	—	—	—	—	—	—	—	—	Ala	Ser	—	Leu			
Bovine I	Glu	Asp	—	Ala	—	Asp	Pro	Glu	Ala	Ala	—	Ser	Leu Gln		
Porcine II	Phe	Asp	—	Ala	—	Asp	Pro	Glu	Ala	Thr	—	Ser	Gln		

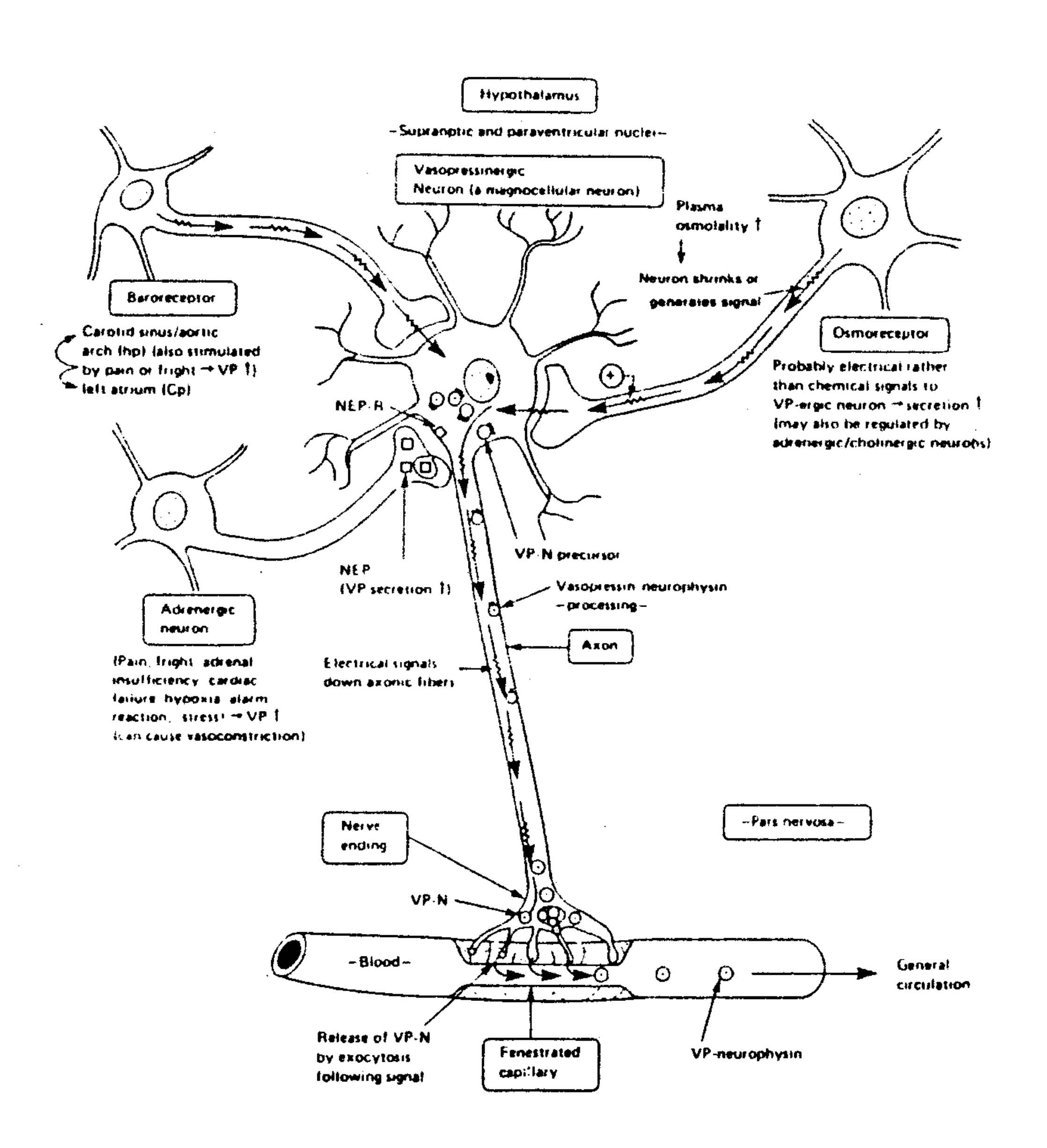
وقد تم كتابة هذا التتابع بالكامل في الـ (NPII) البقري (Bovine) أما تتابع الـ (NPs) الأخري فيختلف عن التتابع في الـ (NPII) البقري في المواضع المبينة فقط أما التطابق في تتابع الأحماض الأمينية فتم الإشارة إليه بخط مستقيم . ونتبين من هذا الشكل درجة التشابه والإختلاف بين كل من الـ (NPI) والـ (NPII) في الأبقار (Bovine) أو الخنازير (Borcine) .

تكوين وإفراز هرمونات النخامية العصبية :

يتم تكوين كل من الفازوبرسين والأوكسيتوزين في أجسام الخلايا العصبية الموجودة في الهيبوثالاماس . حيث يتم تكوين كل من هذين الهرمونين والبروتين الخاص به (NP) داخل نوع محدد من الخلايا العصبية في الهيبوثالاماس . وتقع أجسام الخلايا الغصبية المكونة للأوكسيتوزين أساسا في نواة الهيبوثالاماس الجاربطنية Paraventricular nucleus . بينما تقع أجسام الخلايا العصبية المكونة للفازوبرسين أساسا في نواة الهيبوثالاماس الفوق بصرية Supraoptic nucleus . إلا أنه يوجد من الدلائل لدي البعض ما يدعو الي الأعتقاد بأن كلا النوعين من الخلايا العصبية الموجودة في أي من الأنوية المذكورة في الهيبوثالاماس القدرة علي إنتاج أي من الهرمونين السابقي الذكر . إلا أن ذلك غير موكد خصوصا عندما نضع في الإعتبار إختلاف التنبيهات العصبية وإنتقالها عن طريق خلايا عصبية متوسطة إلي نوعي خلايا الهيبوثالاماس لإتمام تكوين وإفراز كل هرمون علي حده .

ويمثل الشكل التالي تصور للخلايا العصبية المكونة لهرمون الفازوبرسين وكيفية إتمام الإشارات العصبية لها وتنظيمها بواسطة الخلايا العصبية الوسطية interneurons والتي تشمل مستقبلات الإسموزية osmoreceptorsوالتي تمثل ميكانيكية الإشارة العصبية الموجبة .وقد تكون الإشارات الكهربية الصادرة من مستقبل الإسموزية هذه إما موجبة أو سالبة on or off

حسب درجة أسموزية السوائل الخلوية الخارجية . ومن هذا الشكل يمكن ملاحظة تخليق هرمون الفازوبرسين في حسم الخلية العصبية حيث تنتقل بعد تخليقه إلى أسفل عن طريق محور الخلية الذي يمتد من الهيبوثالاماس حتى نهاية العصب في النخامية العصبية.



ومما يجدر الإشارة إليه أنه يمكن تنبيه إفراز ال VP- NPII بصفة خاصة عند المعاملة بالنيـكوتين الذي يقــوم بتنظيمه المستقبل الكوليني cholinergic receptor كمـا يتـم إفـراز الـ VP - NPI بواسطة مستقبل الأسموزية Osmoreceptor ربما عن طريـق الخلايـا العصبيـة الوسطية ذات الحساسية الشـديدة لـتركيز أيونـات الصوديـوم في السـوائل المحيطـة بهـا حيـث تنكمش محتوياتهـا الخـلوية نتيجـة لإرتفـاع تركيزات الأمـلاح مما يودي إلي تكوين إشـارة كهربية أو كيميائيـة تنتـقل إلي الـخلايا المفـرزة للفازوبرسين vasopressinergic neuron وقد تنتقل هذه الإشـارة إلي أسفل محور تلك الخلايا العصبية حيث تـودي هـذه الإشـارة إلي إفراز الـ VP - NPII خارج الخلية . هذا وقد تحـول خـلايا عصبية وسطية أخـري إشـارات كيميائية أو كهربية من مستقبلات ضغط الدم baroreceptors الموجودة في الجيـب السـباتي caroted sinus والقوس الأورطي aortic arch والأذين الأيسر left atrium إلي الخلايـا العصبية المفرزة للفازوبرسين حيث يتم إفراز الهرمـون متحـدا مـع بروتينـه علي صـورة VP - NPII فيخترق جدر الشعيرات الدموية المجاورة لتصل إلي الدورة الدموية الرئيسية .

وعند نقطة معينة ينفصل هرمون ال VP عن المركـب VP - NPII ويبقي الهرمـون حرا في الدم إلي أن يصل إلي الخلية المستهدفة فيرتبط بمستقبله علي الغشاء الخلوي لتلك الخليـة . ويمر هرمون الأوكسيتوزين في تكوينه وإفرازه وإنتقاله بنفس الخطوات السابق ذكرها إلا أن الخلايا العصبية المفرزة له تكون أكثر إنتشارا في النواة الجاربطنية عنه في النواة الفوق بصرية.

التأثيرات الحيوية لهرمون الفازوبرسين

اولا : دور الفازوبرســـين (VP) أو الهرمــون المـــانع لأدرار البـــول(ADH) في تنظيم سوائل الجسم:

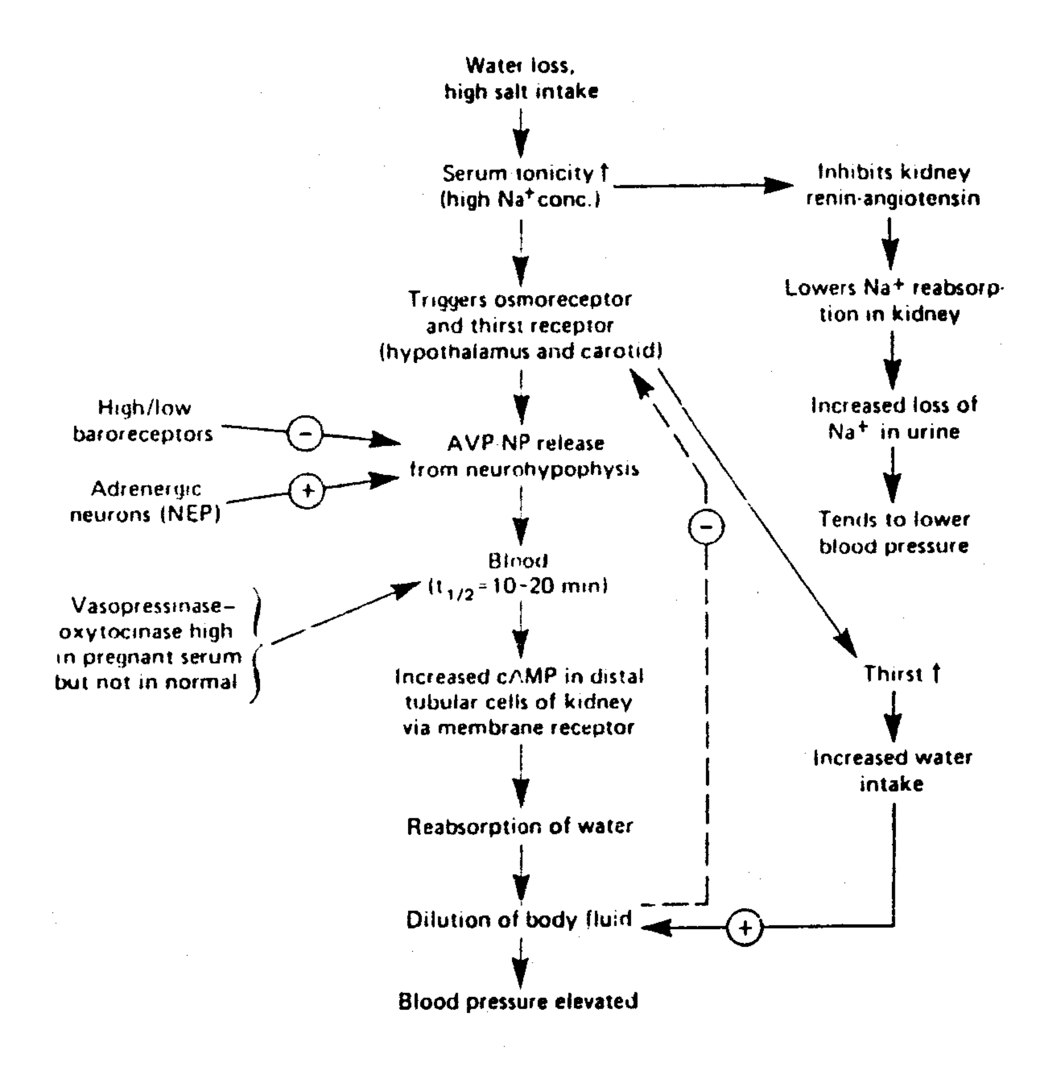
إن الدور الأساسي والرئيسي للأرحنين فازوبرسين Arginine vasipressin (AVP) هو تثبيط إدرار البول (تقليل فقد الماء عن طريق البول) ويتم هذا التأثير من خـلال تأثـيرات الهرمون علي مستقبلات غشاء الخلايا في الكلية . ويرفع الهرمون أاضا ضغط الدم كمـا يحـدث تقلص الشرايين التاجيـة في القلـب coronary arteries . بالإضافـة لذلـك ينبه هرمـون ال (AVP) إنقباض الأمعاء والرحم بالإضافة إلي إحداثه لتنبيـه بسيـط لـنزول اللـبن . وتتداخـل الوظيفتين الأخيرتين مع الوظائف الرئيسية لهرمون الأوكسيتوزين . وتكون الإشارات العصبيـة المنبهة لإفراز الأوكسيتوزين - في معظم الأحيان - منفصلة عن تلك المسببة لإفراز ال (AVP) وتقيس مستقبلات الأسموزية إرتفاع أسموزية سيرم الدم أو إرتفاع تركيز أيونات الصوديوم في السيرم وهو ما يعبر عنه بـ Serum tonicity ويتم ذلك بإنكمـاش المحتـوي الخلـوي للخلايـا العصبية المستقبلة للإسموزية Osmoreceptor neuron إلي الدرجـة الـتي يتولـد معهـا إشـارات عصبية (كيميائية كانت أم كهربية) تنتقل إلي أسفل محور تلك الخلايا ثم إلي النهايـة العصبيـة المتصلة بجسم الخلية العصبية المفرزة للفازوبرسين Vasopressinogenic neurone والـتي تقـوم بإفراز الفازوبرسين والبروتين الخاص به (VP and its NP) كإسـتجابة لهـذا التأثـير . وتسـبب الإشارات الصادرة إلي مراكز الضغـطbarareceptors والـتي تنظـم إفـراز الــ AVP - NP والصادرة في الحالات الإنفعالية إلي تثبيط إفراز AVP-NP ويودي ذلك إلي زيـادة موقتـة في عدد مرات التبول . ويمكن للنيكوتين والألم من أن يوثر علي مراكز الضغط في الجهاز العصبي المركزي حيث ينبه إفراز AVP-NP وإحداث تنبيهات أدرينية Adrenergic stimulation . ويعتبر المركب من الهرمون والبروتين الخاص به (VP-NP) ثابتا إلي حد ما في الدم حيث تبلغ

فترة نصف العمر له والمقدرة تجريبيا بحوالي ١٠ : ٢٠ دقيقة يصل خلالها هذا المركب إلي الخلايا المستهدفةوهي خلايا الأنيبيات الكلوية البعيدة distal tubular cells حيث يتحرر الهرمون من بروتينه ثم يرتبط بمستقبله الخاص به علي غشاء تلك الخلايا المستهدفة فيعمل علي رفع الـ cAMP في خلايا الكلية مما يمكن إعتباره إشارة ثانوية تعمل علي فسفرة البروتينات في الكلية . ويستتبع ذلك زيادة معدل تحرك الماء من البول الموجود داخل تجويف تلك الأنيبيات إلي داخل الخلايا ثم إلي الفراغات البين خلوية فيؤدي ذلك جميعه الي تخفيف سوائل الجسم وزيادة ضغط الدم وتخفيف أسموزيتة . ونتيجة لحدوث كل هذه التغيرات أو التأثيرات تتوقف الإشارات الصادرة إلي الخلايا العصبية المفرزة للفازوبرسين . كما تودي زيادة أسموزية الدم إلي تنبيه مركز العطش في الهيبوثالاماس hypothalamic thrist center ذو الإرتباط الوثيق بمستقبل الإسموزية الذي يعمل علي زيادة تناول الماء (الشرب) مما يودي إلي تخفيف سوائل الجسم . ويتواكب مع ذلك سابق أحساس الكلية بالزيادة الحادثة في أيونات الصوديوم مما يودي إلي تثبيط ميكانيكية حفظ تلك الأيونات فيزداد معدل إفرازها في البول فينخفض نسبتها في الدم وبالتالي ينخفض ضغط الدم .

وكما سبق أن ذكرنا فإن إعادة إمتصاص الماء من البول يتم عن طريق إنتقاله خلال الخلايا الطلائية المبطنة للأنيبيات الكلوية البعيدة kidney distal tubule. وتنقسم تلك الخلايا إلي نوعين : الأول يتميز بنفاذيته العالية للماء بينما يتميز القسم الثاني بإنخفاض نفاذيته للماء بدرجة كبيرة ولذا تسمي بالخلايا الطلائية المحكمة أو الـ tight epithelia وتقع الأخيرة تحت تأثير الفازوبرسين حيث يعمل الهرمون علي تنبيه نفاذيتها للماء وإعادة إمتصاصه من البول مرة أخري . ويمر الماء في هذا النوع من الخلايا ـ علي الأرجح ـ من خلال ثقوب مائية صغيرة Small aqueous pores تتكون علي الغشاء الخلوي لتلك الخلايا نتيجة لفعل هرمون الفازوبرسين . وهذه الخلايا بالإضافة لما تقدم ذات حساسية عالية لفعل هرمون الألدوستيرون

aldosterone الذي ينبه إمتصاص الصوديوم .

ويمكن تصوير ما سبق في الشكل التالي الذي يلخص ميكانيكية تنظيم سوائل الجسم ودور كل من الأرجنين فازوبرسين (AVP - NP) والنورإبينفرين (NEP) في هذا المجال



ثانيا : تأثيرات الفازوبرسين علي خلايا الكبد :

يؤثر الفازوبرسين علي خلايا الكبد لتنشيط إنحلال الجليكوجين glycognolysis . إلا أن الأهمية الفسيولوجية لهذا الفعل ما زالت غير مفهومة حتي الآن . ويزيد الـ (VP) من تكوين وإفراز الجلوكوز من الكبد عن طريق زيادة أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية وزيادة معدل إمتصاص البوتاسيوم . فزيادة الجلوكوز يكون مصحوبا دائما بإنحلال الجليكوجين. ويمكن إيقاف أو منع هذا التأثير للفازوبرسين بواسطة مركب الفنتولامين phentolamine وهو عبارة عن عامل إيقاف الفا alfa blocking agent . ويتم تنبيه إنحلال الجليكوجين في الكبد بواسطة الفازوبرسين عن طريق تحريك أيونات الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية (في الميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية) وزيادته في السيتوبلازم. ويرجع تنبيه زيادة أيونات الكالسيوم في السيتوبلازم إلي تنشيط أنزيم الـ phosphorylase b kinase حيث يعمل علي تمرير الكالسيوم وزيادة إمتصاص البوتاسيوم في هذه الخلايا . ويتفاعل الفازوبرسين مع مستقبله علي غشاء الخلايا الكبدية مكونا رسالة ثانوية second massenger تسبب تحريك أيونات الكالسيوم علي الصورة التي أوضحناها. وبعدئذ يدفع الكالسيوم الذي تم تحريكه من مخازنه في الخلية الكبدية (في الميتوكوندريا والشبكة الاندوبلازمية) إلي خارج تلك الخلايا عن طريق ميكانيكية خاصة في الغشاء الخلوي .

وينبه الفازوبرسين أيضا فسفرة حوالي إثني عشر بروتينا في الخلية الكبدية من ضمنها البيروفات كيناز والفوسفوريلاز Pyrovate kinase and Phosphorylase .

ولا يؤثر الفازوبرسين علي ال (AMP) (الذي يعتبر رسالة ثانوية في تفاعلات مستقبلات بيتا) ولكن يبدو أن للفازوبرسين تأثير منبه علي دورة الـ Phosphatidylinositol في خلايا الكبد .ذلك التأثير الذي يكون إما مرتبطا بتفاعل الفازوبرسين مع مستقبله أو مع عملية دفع أيونات الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية الكبدية إلي خارجها .

ثالثا : علاقة الفازوبرسين بإفراز هرمون الـ (ACTH) :

لقد كان من المعروف لوقت قريب أن حقن الفازوبرسين عند نقطة معينة تمكنه من إيجادطريق سريع للمحور التأثيري من الهيبوثالاماس والنخامية hypothalamic-pituitary axis يؤدي إلي تنبيه إفراز هرمون الـ (ACTH) من النخامية الغدية. وعليه يبدو أن يكون الفازوبرسين عاملا لإفراز الـ (ACTH) بالإضافة إلي هرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس ويرجح أن يكون تأثر الفازوبرسين في هذا المجال هو في أنه يزيد من كفاءة هرمون الـ (CRH) علي تنبيه إفراز هرمون الـ (ACTH) عن طريق زيادة معدل تكوين الـ (AMP) والذي يعتبر الرسالة الثانوية لنقل تأثير الـ (CRH) إلي النخامية الغدية . ويزداد هذا التأثير إلي الضعف عندما يرتبط تأثير الـ (CRH) بتأثير الفازوبرسين . وليس للفازوبرسين أي تأثير منفصل علي درجة إفراز هرمون الـ (ACTH) حيث تنتج الرسالة الثانوية للفازوبرسين من تفاعله مع مستقبله الخاص به والذي يختلف عن مستقبل هرمون الـ (CRH) .

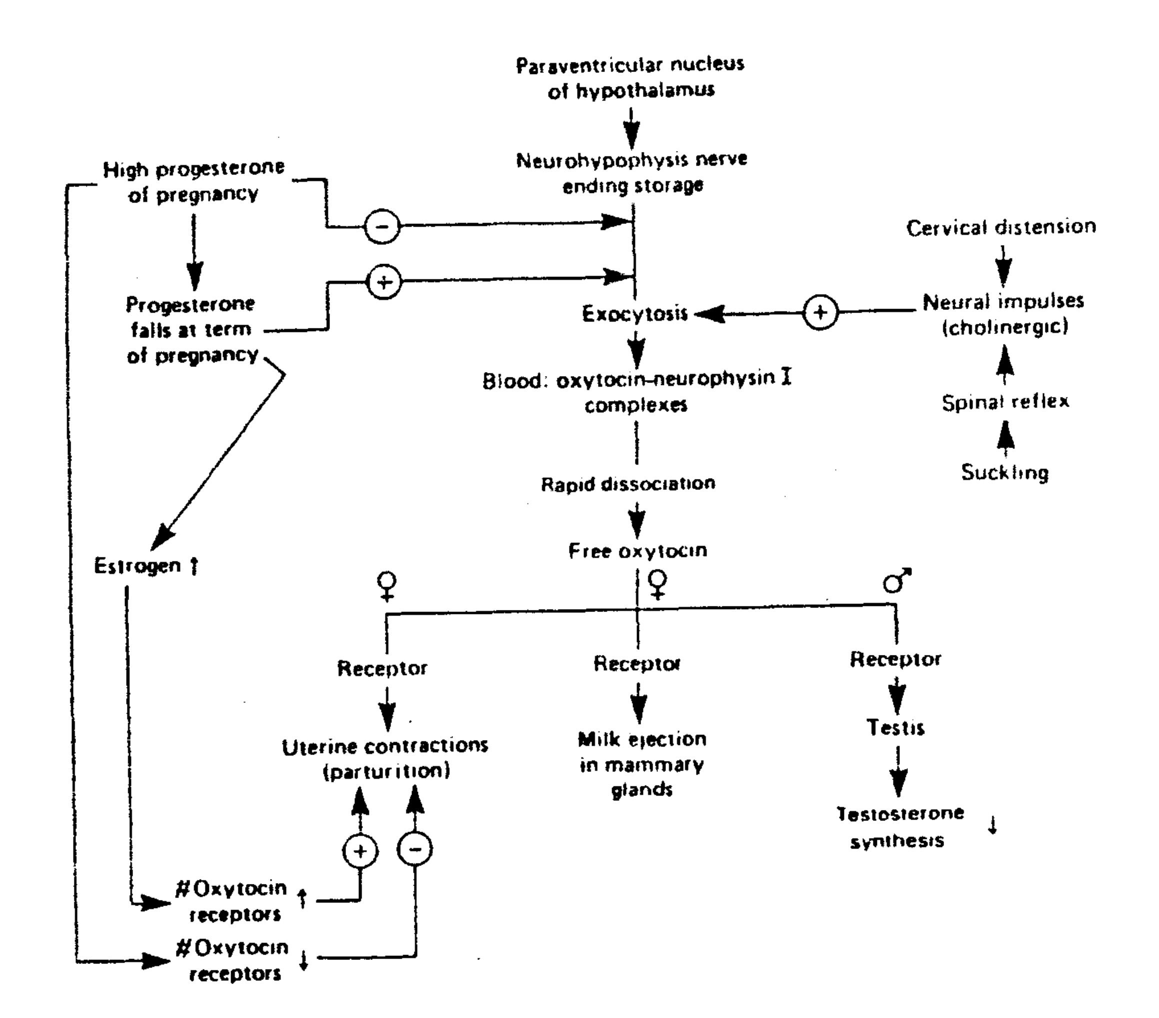
رابعا : التأثيرات السلوكية للفازوبرسين :

يظهر لكل من الليسين ـ أو ـ الأرجنين ـ فازوبرسين تأثيرات موجبة في تقوية الذاكرة والتعلم بينما يسبب البيوروميسين Puromycin النسيان أو فقد الذاكرة amnesia . ويضعف الفازوبرسين تأثير البيوروميسين بطريقة تختلف كلية عن تلك التي يظهر بها الأخير تأثيراته علي الخلايا العصبية . ولقد وجد ـ بالإضافة إلي ذلك ـ من الدلائل ما يشير إلي وجود تأثيرات إيجابية للفازوبرسين علي الأفعال السلوكية الشرطية conditional behavior . إلا أن القدرة التأثيرية للهرمون في هذا الصدد أقل من نشاطه الهرموني مما يؤكد الإفتراض باختلاف مستقبلات الهرمون علي خلايا الكلية عن تلك الموجودة علي الخلايا العصبية للمخ .

وتظهر النتائج الحديثة للأبحاث ـ التي أجريت لدراسة تأثيرات الفازوبرسين السلوكية ـ أن لهذا الهرمون القدرة علي تقنين الإنتقال العصبي للكاتيكولامين من مناطق معينة في المخ والتي قد يكون لها علاقة بتأثيرات الفازوبرسين السلوكيةسواء أكانت تعليمية أوخاصة بالذاكرة .

تنظيم إفراز هرمون الأوكسيتوزين من النخامية العصبية :

يمكن تلخيص ميكانيكية تنظيم إفراز الأوكستوزين من النخامية العصبية والعوامل المشاركة في هذا التنظيم في الشكل التخطيطي التالي :



ولقد أظهرت نتائج بعض الأبحاث أن الأوكسيتوزين يسبب خفض مستوي الأندروجين في الخصية وزيادة البرجنانولون Pregnonolone والبروجستيرون Progesterone الا أنه لا تزال المعلومات الخاصةبتنظيم أفراز الأوكسيتوزين في الذكور غير واضحة حتي الآن.

ولهرمون الأوكسيتوزين تأثيرات أساسية في الإناث تتلخص في دفع اللبن إلي خارج الضرع milk ejection في الإناث الحلابة والمشاركة في تنبيه إنقباض العضلات الرحمية - عند نهاية فترة الحمل - في الإناث الحوامل وبذلك يساعد في عملية الولادة .

وتسبب عملية إرضاع المولود والمؤثرات المرتبطة بها – مثل رؤية المولود أو سماع صوته - نزول اللبن من الضرع حيث تحدث هذه العملية وتلك المؤثرات تنبيهات تنتقل عبر قوس الأنعكاس الشوكي spinal reflex arc إلي النواة الجاربطنية paraventricular في الهيبوثالاماس . ويبدو أن تكون هذه التنبيهات من النوع الكوليني Cholinergic (الجارسمبثاوي أو المنبه بالكولين) والذي ينتقل إلي النهايات العصبية في النخامية الخلفية مسببة زيادة أيونات الكالسيوم وإفراز الأوكسيتوزين مرتبطا ببروتينه الخاص به (OT-NP) في الدورة الدموية حيث سرعان من ينفصل الـ (OT) عن الـ (NP) .

ويتم تنبيه الخلايا العصبية المفرزة للأوكسيتوزين (Oxytocinergic neurons) بواسطة الأسيتيل كولين (acetylcholine) ويثبط بواسطة النور إبينفرين(norepinephrine) .وعليه يمكن أن نتصور أنه يتم تنظيم الخلايا المفرزة للأوكسيتوزين إيجابيا بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للكولين(cholenergic interneurones) وسلبيا بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للأدرينالين (adrenergic interneurones) .وتؤدي التنبيهات البصرية أو السمعية كرؤية الرضيع الجائع أوسماع صوته إلي نزول اللبن من الضرع مباشرة .حيث تنتقل هذه التنبيهات إلي الهيبوثالاماس فتعمل علي إفراز الأوكسيتوزين. ويستغرق وصول الأوكسيتوزين من النخامية الخلفية حتي يصل إلي خلية الضرع المستهدفة دقائق قليلة حيث يرتبط بمستقبلاته الخاصة به علي الغشاء الخلوي للخلايا الطلائية العضلية(myoepithelial cells) محدثا زيادة إمتصاص الخلايا لأيونات الكالسيوم مما يودي إلي تثبيط ميكانيكية إنقباض تلك الخلايا وبالتالي تنقبض القنوات اللبنية وفريعاتها دافعة اللبن إلي خارج الضرع .

ويعتبر الإنخفاض الواضح والكبير ـ قرب الولادة ـ في مستوي هرمون البروجستيرون في الدورة الدموية ـ وهو الهرمون الذي كانت تنتجه البلاسنتا خلال الفترة الأخيرة من الحمل ـ من الإشارات الأولية المساعدة علي إفراز معدلات متزايدة من من الأوكسيتوزين من النخامية الخلفية . ويصحب الإنخفاض الكبير في مستوي البروجستيرون تزايد في معدل إنتاج وإفراز الإستراديول مما يزيد من حساسية عضلات الرحم (myometrium) لفعل الأوكسيتوزين . وقد يكون ذلك عن طريق زيادة عدد مستقبلات الأوكسيتوزين علي جدر الخلايا العضلية في الرحم . ويسبب التركيز المتزايد من الإستراديول زيادة معدل إفراز الأوكسيتوزين مرتبطا مع بروتينه (OT-NP) من النخامية الخلفية . ولا يستجيب الرحم المحتوي علي جنين غير تام التطور أو النمو لفعل هرمون الأوكسيتوزين .

ميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين

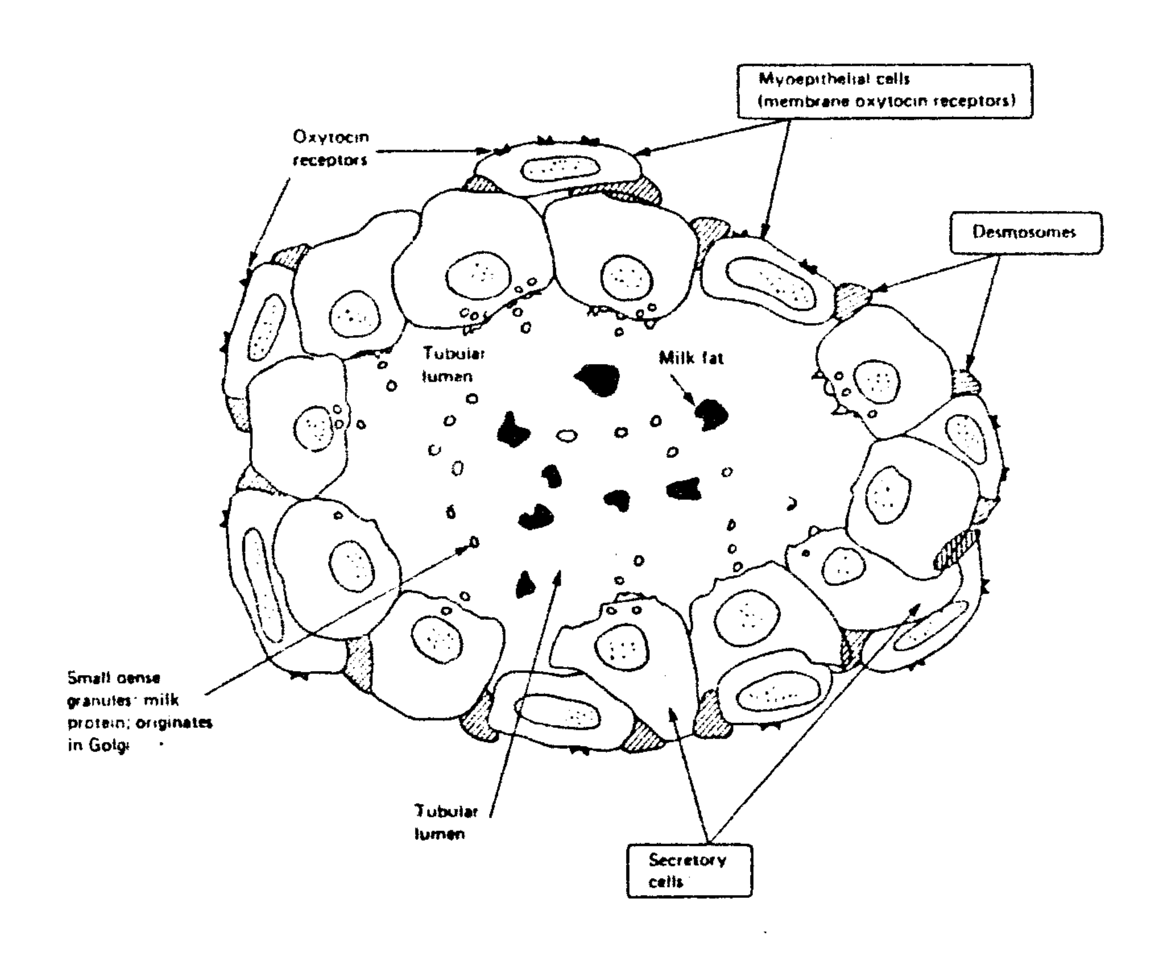
أولا : علي الخلايا العضلية في الضرع :

يمثل الشكل التالي قطاعا عرضيا في الغدة الأنبوبية للضرع mammary tubular gland ومنه يظهر وجود نوعان من الخلايا المحيطة بفراغ الغدة الأنبوبية هما :

١) خلايا طلائية عضلية (myoepithelial cells) وهي الخلايا المستهدفة لفعل هرمون الأوكسيتوزين حيث يوجد علي أغشيتها مستقبلات هرمون الأوكسيتوزين .

٢) الخلايا الإفرازية secretory cells وهي التي تقوم بتكوين مكونات اللبن المختلفة وإفرازها داخل فراغ الغدة الانبوبية .

وتشاهد الكريات الجسرية (desmosomes) بين الخلايا الإنقباضية للطلائية العضلية وتظهر حبيبات دقيقة كثيفة small dense granules في فراغ الغدد الأنبوبية (tubular lumen) هي عبارة عن بروتين اللبن المتكون في أجهزة جولجي بالإضافة إلي ظهورحبيبات الدهن .



أما الشكل التالي فيمثل تصورا لميكانيكية تأثير الأوكسيتوزين علي الخلايا الطلائية العضلية للغدد الأنبوبية في الضرع . والذي يمكن تلخيصه كالآتي :

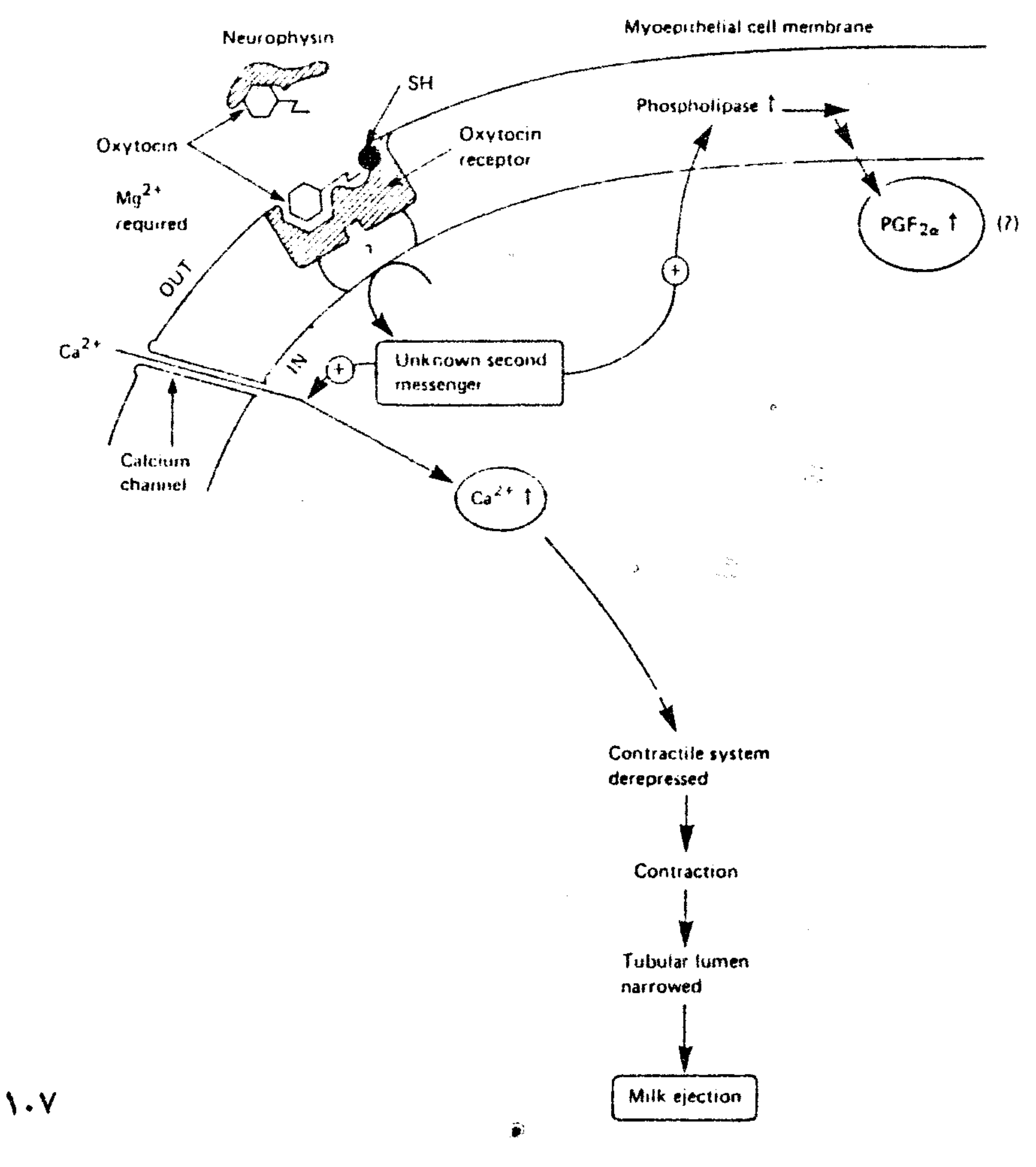
١) ينفصل الأوكسيتوزين (OT) عن بروتينه (NP) من المركب (OT-NP) بعد إفرازه من النخامية الخلفية في تيار الدم في الدورة الدموية الجهازية .

٢) يرتبط الأوكسيتوزين بمستقبله oxytocin receptor الموجود علي غشاء الخلية الطلائية العضلية myoepithelial membrane الموجودة علي جدار الغدة الأنبوبية للضرع . ويلزم أيونات الكالسيوم لإتمام هذا الإرتباط .

٣) تتكون نتيجة لذلك رسالة ثانوية غير معروف طبيعتها **(unknown second massage)** تعمل عن طريق قنوات خاصة تسمي بالقنوات الكالسيومية **calcium channels** علي :

أ) زيادة إنزيم الفوسفوليباز **(phospholipase)** الذي يساعد علي زيادة البروستاجلاندين من النوع (**PGF2**) بطريقة غير معروفة المصدر.

ب) زيادة معدل إنتقال أيونات الكالسيوم إلي داخل سيتوبلازم الخلية الطلائية العضلية فتنقبض نتيجة لذلك تلك الخلايا فيضيق فراغ الغدة الأنبوبية للضرع مما يودي إلي دفع اللبن للخارج .



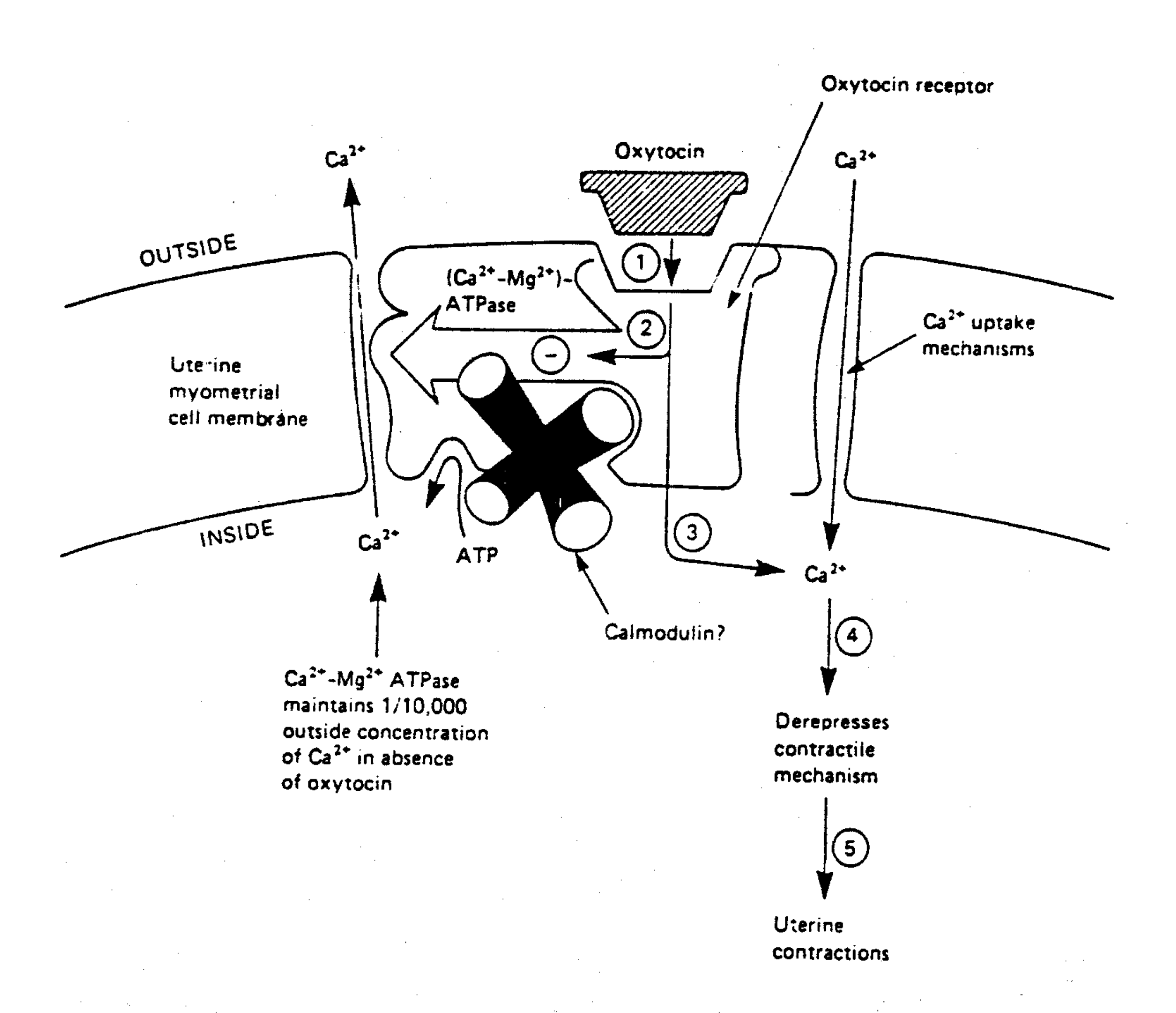
ثانيا : علي عضـــلات الـــــرحم :

يؤدي إرتباط الأوكسيتوزين بمستقبله علي غشاء الخلايا العضلية للرحم إلي أن يكون إنزيم الفوسفوليباز الموجود علي تلـك الاغشـية حمـض الأراكيدونيـك (arachidonic acid) الذي يكون هرمون البروستاجلاندين من نوع (PGP2) ويتكون هرمون البروستاجلاندين هذا نتيجة لتأثير الأوكسيتوزين علي عضلات الرحم كجزء من تأثيره لبدء عملية الولادة . إلا أن كيفية تأثير البروستاجلاندين في تنشيط إنقباض العضلات الرحمية غير واضحة حتي الآن . ويؤدي زيادة معدل تخليق الإستروجين (الإستراديول) قرب نهاية فـترة الحمـل إلي زيـادة عـدد مستقبلات الأوكسيتوزين علي جدر العضلات الرحمية في ذلك الوقت . ويفسر هـذا إرتفـاع حساسية عضلات الرحم لفعل الأوكسيتوزين والتي تتزامن مع إرتفاع معدل إفراز الإستروجين عند نهاية فترة الحمل والإنخفاض الحاد في مستوي البروجستيرون الحر .

ويصور الشكل التالي الإفتراض الحديث لإحداث الأوكسيتوزين إنقبـاض عضـلات الرحم وذلك بتنظيم فعل (Ca ++ - Mg++) - ATPase الذي يقوم بضخ أيونات الكالسيوم خارج خلايا عضلات الرحم لكي يحافظ علي تركيزها داخل الخلايا عند حدود معينة. ولقد تم إستخلاص هذا الإفتراض من نتائج البحوث التي قام بها Soloff and Sweet الذيـن قـاموا بنشرها في مجلة الكيمياء الحيوية بالعدد ٢٥٧ صفحات ١٠٦٨٧ -١٠٦٩٣ عام ١٩٨٢ .

ويبني هذا الإفتراض علي أن تركيز أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم خلايـا عضـلات الرحم يبلغ ١ : ١٠٠٠٠ تركيزه خارج تلك الخلايا وذلك في غياب الأوكسيتوزين وكنتيجة لفعل أنزيم (Ca++ - Mg++) ATPase الموجود بالغشاء البلازمي لتلك الخلايا والذي يقوم بضخ أيونات الكالسيوم خـارج الخليـة العضليـةليحتفظ بـتركيزه داخـل الخليـة عنـد الحـدود المذكورة .ويؤدي إتحاد الأوكسيتوزين بمستقبله علي غشاء عضلات الرحـم ــ طبقـا لإفـتراض Soloff and Sweet ــ إلي خفض مقدرة الإنزيم المذكورعلي ضخ أيونات الكالسيوم خـــارج

خلايا العضلات مما يودي إلي إرتفاع كبير جدا في تركيز تلك الأيونات داخل الخلايا مما يساعد علي زيادة قابليتها للإنقباض .



أنحلال هرمونات النخامية الخلفية (العصبية)

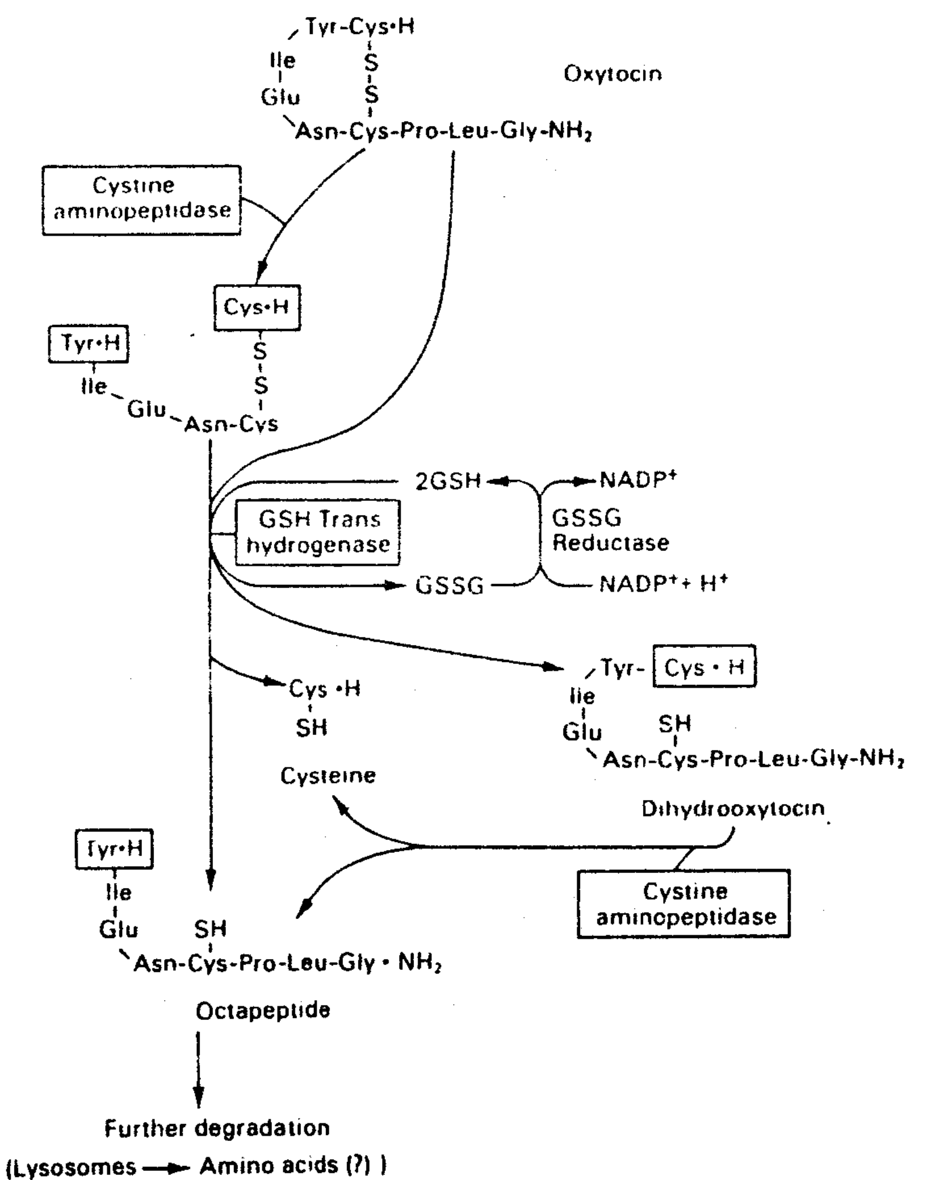
يقوم الانزيمان الآتيان بعملية إنحلال هرموني النخامية العصبية : الفازوبرسين والاوكسيتوزين .

1) Cystine aminopeptidase
2) Glutathione transhydrogenase (GSH gydrogenase)

ويرتبط الاخير مع انزيم oxidized glutathione reductase (GSSG reductase)

كنظام لتجديد الجلوتاثيون المختزل Reduced glutathion regeneration وتعمل الإنزيمات المذكورة بترتيب عشوائي .

ويبين الشكل التالي نواتج تفاعل إنحلال الأوكسيتوزين الذي يتم في الكبد وبعض الأنسجة الأخري وفي الدم وخاصة أثناء الحمل.ويسلك تفاعل إنحلال الفازوبرسين نفس الخطوات .



علاقة الغدة النخامية بالجهاز العصبي

Neuro - hypophyseal relationship

سبق أن عرفنا أن وظيفة الغدة النخامية هي تنظيم الإفراز الهرموني لكافة غدد الجسم الصماء . ويهدف هذا التنظيم أساسا إلي إحداث نوع من التوافق أو التوازن الوظيفي داخل الجهاز الهرموني نفسه ليتم إفراز الهرمون المناسب تحت ظروف معينة . فإذا إستدعت الظروف مثلا إفراز هرمون الثيروكسين من الغدة الدرقية أفرزت الغدة النخامية الهرمون المنبه للغدة الدرقية لتنبيه إفراز الثيروكسين . غير أننا نود أن نضيف هنا أن تنبيهات الغدة النخامية لأي من الغدد الصماء لا يتم بطريقة عشوائية بل يتم نتيجة حدوث تغيرات في أي من البيئتين الداخلية (تغيرات في الثبات الذاتي لسوائل الجسم المختلفة) أو الخارجية (الظروف البيئية التي يعيش فيها الحيوان) للحيوان . تلك التغيرات التي تصل دلائلها للنخامية عن طريق الجهاز العصبي (سواء أكان الجهاز العصبي الذاتي أو المركزي) . فيقوم الجهاز العصبي بنقل إشارات خاصة ـ تتفق مع طبيعة المؤثر ومدي التغيير الحادث في أي من البيئتين المذكورتين ـ إلي الغدة النخامية لتقوم بدورها بتنبيه أو تثبيط الغدة ذات الدور الفعال في إعادة الإتزان الداخلي في الجسم أو إفراز هرمون خاص له ذلك الدور . ولهذا الدور ثلاثة سبل نذكرها فيما يلي :

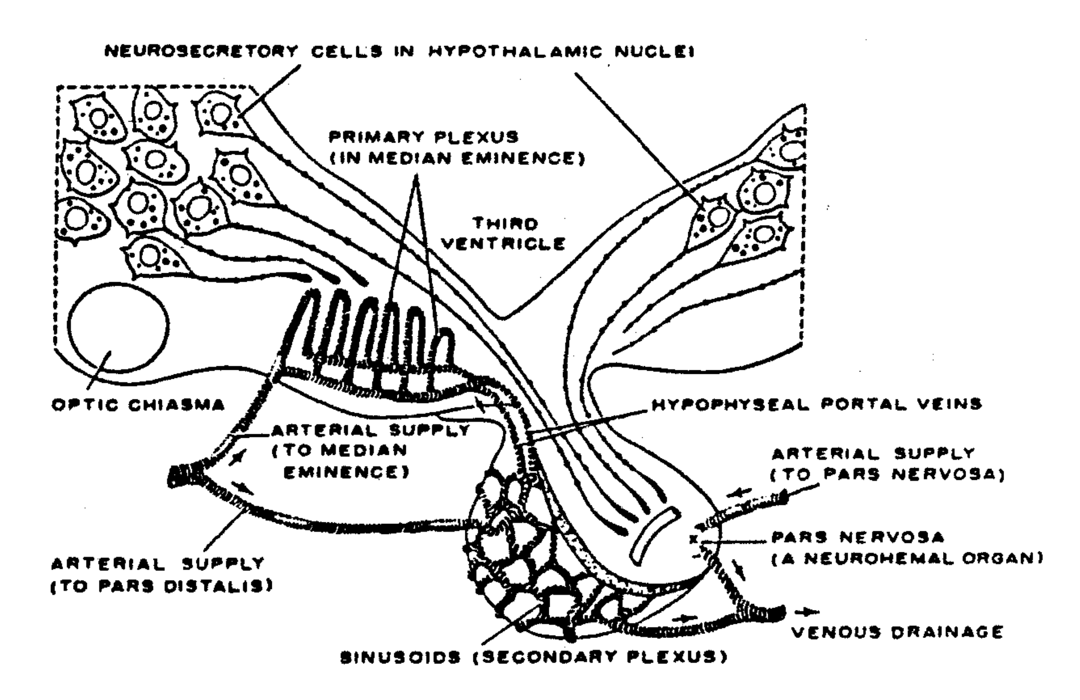
١) **الأعصاب** : فإذا حدث فقد كبير في سوائل الجسم (كأن يحدث قيئ أو إسهال شديدين) فإن ذلك يرفع الضغطين الأسموذي والغروي للدم فينتقل دلالات هذا الإرتفاع عن طريق الجهاز العصبي الذاتي إلي النخامية لتفرز هرمون Antiduritic hormone (ADH) الذي ينشط عملية إعادة إمتصاص الماء من البول من خلال الأنيبيات الكلوية ليعيد الضغطين الإسموزي والغروي للدم إلي حالته الطبيعية .

٢) **الهرمونـــــــات** : فإذا حـدث وزاد هرمـون الإسـتروجين ـ مثـلا ـ نتيجـة تزايـد إفـراز هرمون الـ (FSH) ونمو الحويصلة المبيضية علي المبيض . فيؤثر ذلك علي النخامية تأثيرا سـالبا فيعمل علي تثبيط إفراز هرمون الـ (FSH) ليعطي بالتالي فرصة لإفـراز هرمـون الـ (LH) ليتـم عملية تبويض البويضة . وهو ما يعرف بالتأثير الإغتذائي العكسي Feed - bach mechanism الذي يعتبر وسيلة هرمونية لأعضاء الجهاز الهرموني لتنظيم الإفرازات الهرمونية . ويمكن القـول ـ بصفة عامة ـ أن لهرمونات أي من الغدد الصماء القدرة علي تثبيط هرمون النخاميـة المنشـط لإفرازه عند زيادة إفرازه عن الحد المطلوب .فللإستروجين تأثير عكسي علي إفـرار الـ (FSH) بينما يكون للبروجستيرون تأثير عكسي علي إفراز الـ(LH) ويثبط الثيروكسين إفراز الـ(TSH)

٣) **هرمـــــوني عصبـــــي** : فعند قرب الولادة ـ مثلا ـ ينخفض مستوي البروجستيرون في الدم ويصل الرحم إلي أقصي حجم له . فيؤدي ذلك كله إلي نـوع مـن التأثير العصـبي ينتقـل دلالاته إلي النخامية لتزيد من معدل إفراز هرمون الأوكسيتوزين Oxytosin الذي يعمـل علـي تنشيط إنقباض عضلات الرحم (إحداث ما يسمي بالطلق) فتتم الولادة .

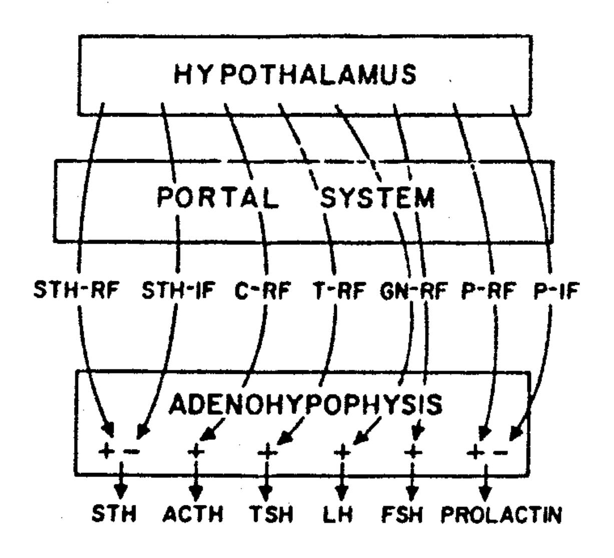
وعليه فتوجد علاقة وثيقة بين الجهازين العصبي والهرموني . ولما كانت النخامية هـي سيدة الغدد الصماء المنظمة لكل أنشطتها البيولوجية . لذا تتمثل العلاقة بين الجهازين العصـبي والهرموني في العلاقة بين الغدة النخامية (منظمة عمـل الغـدد) والهيبوثالامـاس (مـن أعضـاء الجهاز العصبي) وتتخذ هذه العلاقة بينهما شكلين من الإتصال أولهما إتصال وظيفي أي أن لكل منهما القدرة للتاثير علي وظيفة الآخر أما الشكل الثاني من الإتصال بينهما فهـو إتصـال تركيبي أو عضوي أي أن هناك إشتراك تركيـبي فيمـا بينهمـا . وتمثـل النخاميـة الغديـة سـبيل الإتصال الوظيفي أما النخامية العصبية فتمثل الإتصال العضوي أو التركيبي .

وهو ما يوضحه الشكل التخطيطي التالي :



أولا : الإتصال الوظيفـــــي :

تقوم الهيبوثالاماس بإفراز إفرازات عصبية المنشأ لها طبيعة هرمونية .فتفرز الهيبوثالاماس هذه المواد من خلايا إفرازية عصبية Neuro - secretory cells of the hypothalamus تسـمي Hypothalamic releasing hormones(or Factors) أي هرمونـات أو عوامـل الهيبوثالامـاس الإفرازية . تنتقـل إلي النخاميـة الغديـة عـن طريـق الـدورة البابيـة النخاميـة الهيبوثالاميـة Hypophyseal - hypothalamo portal cerculation فتعمل علـي تنبيـه Stimulate أو تثبيـط inhibit هرمونات النخامية الغدية . وهو ما يبينه الشكل التالي :

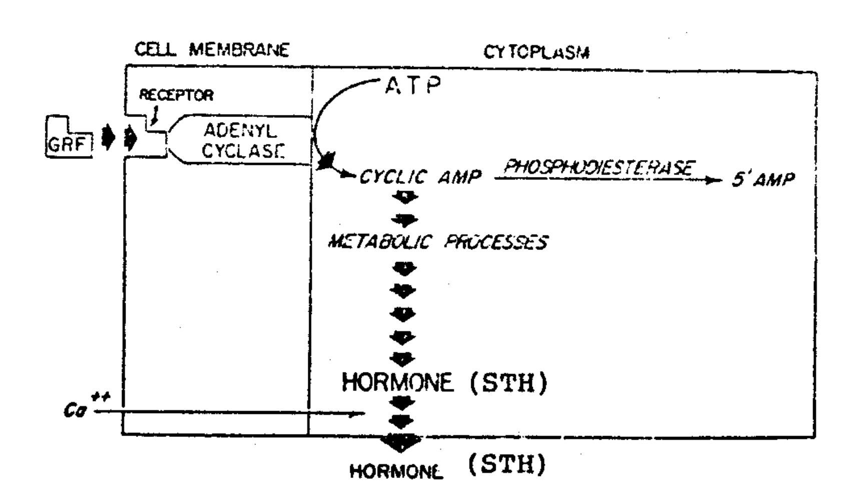


غير أنه ثبت حتي الآن أن للهيبوثالاماس القدرة علي إفراز تسعة مواد إفرازية ما بين هرمونات وعوامل إفراز أو تثبيط يمكن إجمالها في الجدول التالي :

الهرمون المتأثر به	الرمز	هرمون أو عامل الإفراز أو التثبيط
TSH	TRH	Thyrotropin releasing hormone
LH , FSH	GnRH	Gonadotropin releasing hormone
ACTH	CRH	Corticotropin releasing hormone
GH	GRH	Growth hormone releasing hormone
GH	GIH	Growth hormone releasing - inhibiting hormone
PRL	PRF	Prolactin releasing factor
PRL	PIF	Prolactin releasing - inhibiting factor
MSH	MRF	Melanocyte stimulating hormone releasing factor
MSH	MIF	Melanoctyte stimulating hormone releasing - inhibiting factor

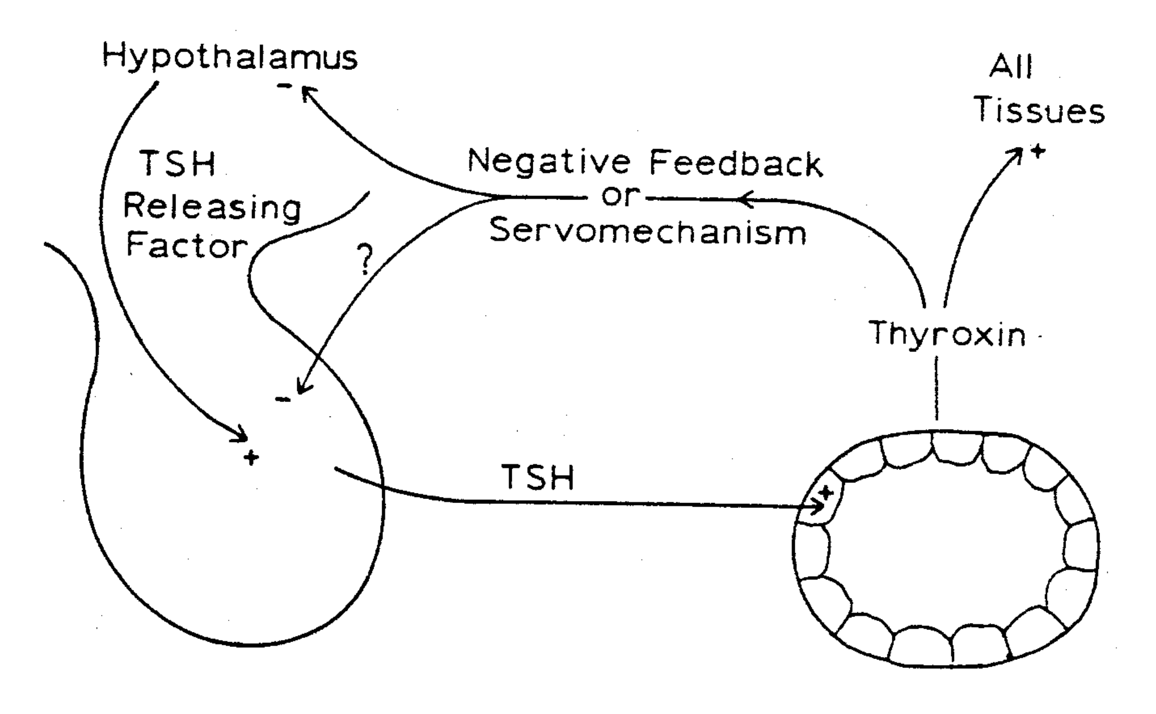
ويتضح من هذا الجدول أن للهيبوثالاماس القدرة علي أفراز أربعة هرمونات إفراز وهرمون تثبيط إفراز واحد بالإضافة إلي عاملين إفراز ,عاملين تثبيط إفراز .

إن ميكانيكية تأثير أي من هرمونات أو عوامل الإفراز او تثبيط الإفراز غير معروفة حتي الآن إلا أنه يعتقد أن تأثيرها يتم عن طريق دورة الأدينوزين Adinosin كما يتضح من الشكل التالي :



من ذلك الرسم يتضح أن لإنزيم الـ Adenyl cyclase – المرتبط بالغشاء البلازمي لمعظم الخلايا الجسمية ـ حساسية شديدة لفعل عامل إفراز هرمون النمو . حيث ينبه هذا الإنزيم بدوره إنزيم الـ catalase الذي يحول الـ (ATP) إلي (AMP) مما يودي إلي تنبيه العمليات التمثيلية في الخلية فتزيد من درجة الإستجابة الفسيولوجية لخلايا الغدة النخامية (Somatotrophs) المفرزة لهرمون النمو .

ويودي إفراز أي من هرمونات أو عوامل الإفراز أو تثبيط الإفراز إلي إستجابة سريعة من النخامية الغدية في خلال دقائق معدودة . كما يقع إفرازات الهيبوثالاماس تحت التأثير الإغتذائي العكسي لهرمون الغدة التي تنبهت بفعل هرمون النخامية الغدية كما يتضح من الشكل التالي الذي يعطي مثالا لبيان مسار الفعل الإغتذائي العكسي لهرمون الثيروكسين Thyroxine علي كل من الهيبوثالاماس والنخامية الغدية لإيقاف إفراز كل من الـ (TRH) والـ (TSH) علي الترتيب .وينطبق ذلك علي كل عوامل الإفراز . هذا ـ وتتأثر عوامل الإفراز ببعض العوامل البيئية . فتؤثر طول فترة الإضاءة اليومية ـ مثلا ـ علي هرمون إفراز (GnRH) .



وملخص ميكانيكية هذا التأثير كما يتضح من الشكل السابق هو:

١) تفرز الهيبوثالاماس هرمون الـ Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) الذي ينتقل إلي النخامية الغدية عن طريق الدورة البابية بين الهيبوثالاماس والنخامية فينبه خلايا الـ Thyrotroph لإفراز الهرمون المنبه للدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH) .

٢) تفرز النخامية هرمون الـ (TSH) الذي ينتقل إلي الدرقية عن طريق الدورة الدموية الجهازية فينبهها لإفراز هرمون الثيروكسين Thyroxine .

٣) يقوم الثيروكسين عند إفرازه بإظهار التأثيرين التاليين :

أ) ينشط بعض العمليات التمثيلية في كل الأنسجة .

ب) يؤثر عكسيا علي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس لإيقاف إفراز كل من الـ (TSH) والـ (TRH) علي الترتيب .

ثانيا : الإتصال العضـــوي :

ولقد سمي كذلك لوجود تراكيب خاصة في الهيبوثالاماس لها إتصال عضوي مباشر بالنخامية العصبية . فتتميز خلايا الهيبوثالاماس ـ كما هو معروف ـ بتجمعها في أنوية مختلفة ومتخصصة . لكل منها القدرة علي تنظيم نشاط وظيفي معين . وأهم تلك الإنوية :

١) النواة الفوق بصرية Supra -Optic nucleus (SON) تقع في الجهة الأمامية للتصالب البصري

٢) النواة الجاربطنية Para - ventricular nucleus (PVN) تقع بمجاورة للبطين الثالث للمخ .

٣) النواة القبل بصرية Pre - optic nucleus (PON) تقع عند مقدمة النواة الفوق بصرية .

٤) نـواة الهيـبوثالاماس الخلفيـة Posterior hypothalamic nucleus (PHN) وتشغل الجزء الخلفي من الهيبوثالاماس المجاور لجدار البطين الثالث للمخ .

٥) النـواة الدرنيـة السنجابيـة Nucleus tuber (NT) وتتكون من مجموعة من الخلايا تنتهي محاورها عند الشريان النخامي .

وتتشابه كل هذه الأنوية من الناحية التركيبية . حيث تتكون كل منها من مجموعة من الخلايا العصبية الإفرازية توجد أجسامها في تلك الأنوية بينما تمتد محاورها إلي الخارج مكونة قنوات خاصة تصل الهيبوثالاماس بأجزاء أخري من الجسم .

وأهم هذه القنوات ما يأتي :

١) القناة الفوق بصرية النخامية Supra - optic - hypophyseal tract (SOHT) وهي القناه المتكونة من تجمع محاور الخلايا العصبية للنواة الفوق بصرية وتصل الهيبوثالاماس والنخامية.

٢) القناة الجاربطنية النخامية Para - ventricular - hypophyseal tract (PVHT) وتتكون من تجمع محاور الخلايا العصبية للنواة الجاربطنية وتنتهي عند النخامية العصبية .

٣) القناة الخلفية للهيبوثالاماس Postertior - hypothalamo - hypophyseal tract (PHHT) تتكون من مجموعة محاورالخلايا العصبية لنواة الهيبوثالاماس الخلفية والتي تنتهي عند النخاع المستطيل والقرون الجانبية للنخاع الشوكي .

٤) القناة الدرنية النخامية Tnbero - hypophyseal tract (THT) وتتكون من مجموعة محاور الخلايا العصبية للنواة الدرنية السنجابية والتي تنتهي عند الشريان النخامي .

ولعل أهم هذه الأنوية من ناحية دراساتنا الهرمونية هما النواتين الفوق بصرية Supra - optic nucleus والجاربطنية Para - ventricular nucleus . حيث ثبت أن هرمونات النخامية العصبية ما هي إلا إفرازات تتكون في هاتين التواتين من أنوية الهيبوثالاماس ثم تنتقل عبر قنواتهما (PVHT and SOHT) إلي النخامية العصبية لتخزن هناك إلي أن يتم إفرازها وقت الحاجة إليها . وعليه فهرمونات النخامية العصبية (Neurohypophysis) ما هي إلا إفرازات هرمونية عصبية تقوم بتكوينها أجسام الخلايا العصبية لنواتي الهيبوثالاماي الفوق بصرية والجاربطنية . كما أن إتصال النخامية العصبية بالهيبوثالاماس إتصال تركيبي عضوي وهو ما دعي إلي إعتبار العلاقة بين النخامية العصبية والهيبوثالاماس علاقة عضوية .

خاتمـــة لابــــد منهـــــا

من كل ما تقدم نستطيع أن نؤكد ما سبق أن ذكرناه من أن لكل من الجهازين العصبي والهرموني وظيفة محددة . إلا أنهما يتحدان في في جوهر وظيفتيهما وهو أنهما يقومان بطريقة تعاونية بتنظيم نشاط الجسم سواء أكان هذا التنظيم لعمليات النشاط البيوكيميائي أو القيام بالتنسيق بين الأعضاء المختلفة . أي أن لكل جهاز من هذه الأجهزة مجال مخصص له في عمليات التنظيم السابق الإشارة إليها . وطالما إشترك الجهازان في جوهر وظيفتيهما لزم عندئذ وجود طريقة من الإتصال فيما بينهما لتعمل علي التناسق بين أعضائهما للوصول بجميع الوظائف الحيوية بالجسم إلي حالة التوافق والإتساق فيما بينهما . هذا الإتصال يتمثل كما سبق أن ذكرنا في العلاقة بين النخامية بجزئيها (الغدية والعصبية) وبين الهيبوثالاماس بأنويتها (الفوق بصرية والجاربطنية) وتراكيبها .فالهيبوثالاماس عبارة عن همزة الوصل بين الجهاز العصبي والجهاز الهرموني . أي أنها ممثل الجهاز العصبي لدي المجموعة الهرمونية ، والنخامية هي همزة الوصل بين الجهاز الهرموني والجهاز العصبي . أي أنها ممثل الجهاز الهرموني لدي المجموعة العصبية . فتنقل الهيبوثالاماس تأثير التنبيهات العصبية من الجهاز العصبي إلي الجهاز الهرموني . في الوقت نفسه تقوم بنقل تأثير المؤثرات الهرمونية إلي الجهاز العصبي . وبنفس الطريقة فإن النخامية تتلقي إشارات الجهاز العصبي من الهيبوثالاماس لتقوم بنوع من الإستجابة الهرمونية لفعل المؤثرات العصبية الواصلة إليها . كما أنها ـ وعن طريقها سواء أكان ذلك بطريقة مباشرة أو غير مباشرة ـ تقوم بتوصيل المؤثرات الهرمونية من الجهاز الهرموني للجهاز العصبي الذي يظهر إستجابة خاصة لفعل هذه المؤثرات .

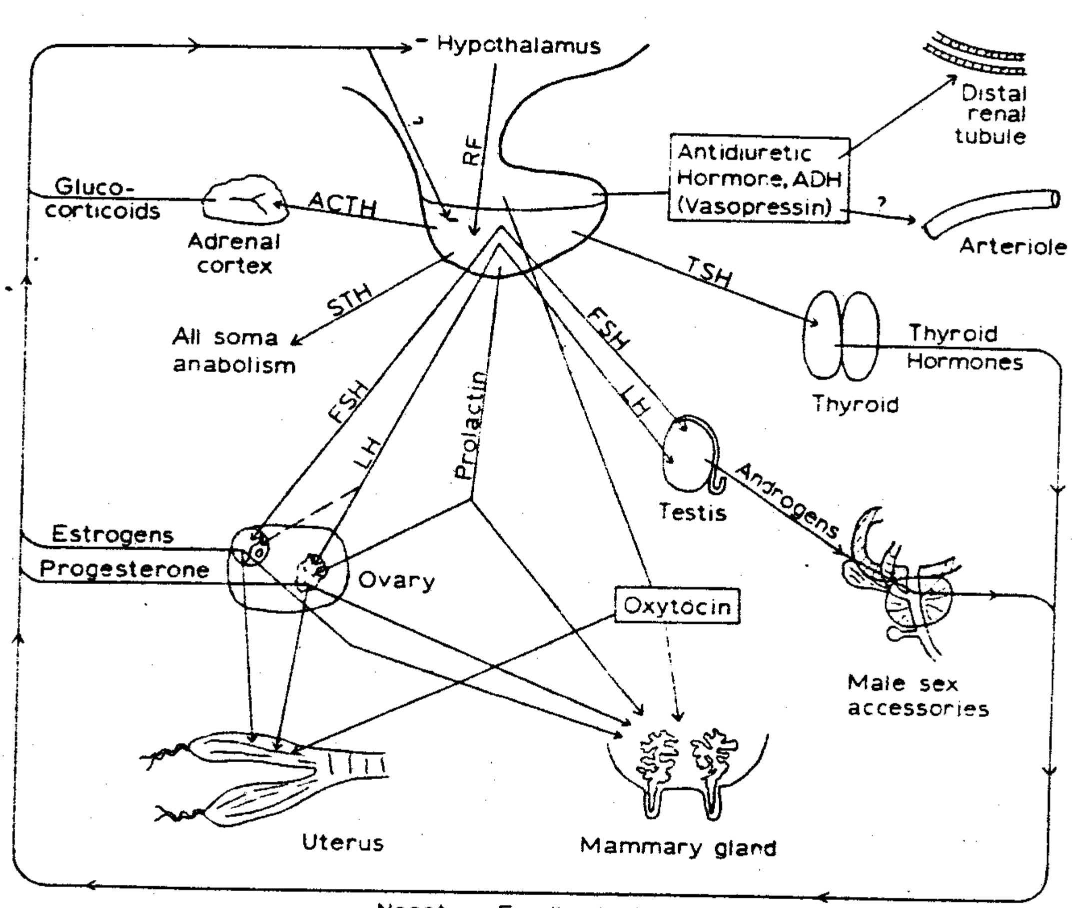
من ذلك كله نري أنه توجد ثلاثة ثلاثة علاقات ـ للدراسة ـ بين فعل تلك المؤثرات هي :

١) علاقة الهيبوثالاماس بالجهاز العصبي وهو نطاق دراسة علم الأعصاب Neurology .

٢) علاقة النخامية بالغدد الصماء وهو نطاق دراسة علم الغدد الصماء Endocrinology .

٣) علاقة الهيبوثالاماس بالنخامية وهو نطاق دراسة علم الـ Neuroendocrinology .

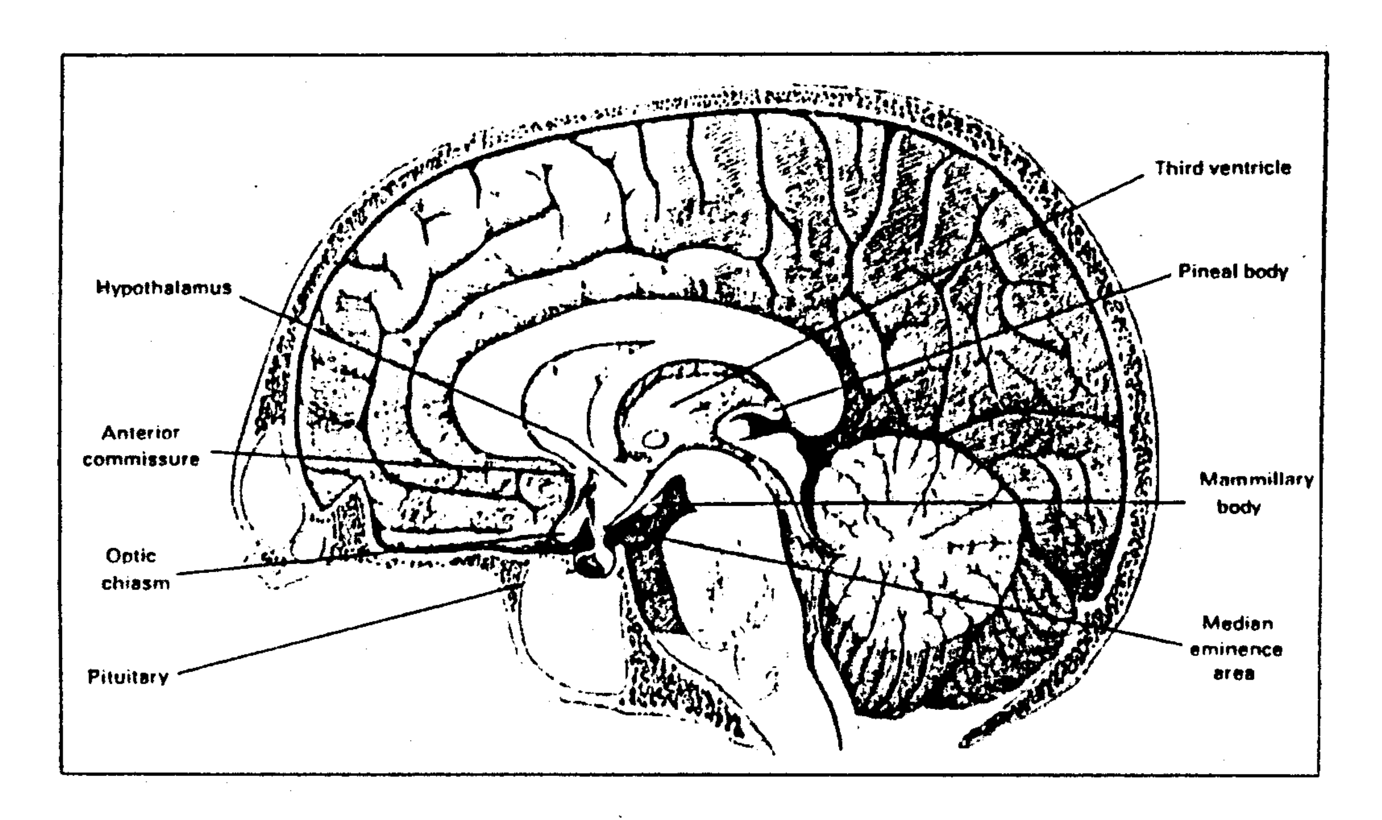
وليس هنا مجال لشرح العلاقة الأولي بينما حاولنا - وبطريقة مبسطة للغاية - شرح العلاقة الثالثة . أما العلاقة الثانية فيمثلها الشكل التالي الذي يوضح علاقة هرمونـات النخامية بالغدد الصماء الأخري ومدي التداخل فيما بينها . ويمثل هذا الشكل إجمال هـذه العلاقـة أمـا تفصيلاتها فسنقوم بشرحها كل في موضعه .



علاقة الشكل الظاهري والتركيب التشريحي للهيبوثالاماس بوظائفها الفسيولوجية

الموقع والشكل الظاهري :

يوضح الشكل التالي – والذي يمثل منظرا جانبيا للمخ – العلاقة بين الغدة النخامية والهيبوثالاماس . نقلا عن Kreiger and Hughes عام ١٩٨٠ في كتابه Neuroendocrinology .



Pineal body الجسم الصنوبري Third ventricle البطين الثالث Median eminence area منطقة النتوء المتوسط Mammillary body الجسم الحلمي Optic chiasm التصالب البصري Anterior commissure.

وتقع الهيبوثالاماس تحت البطين الثالث للمخ فوق النتوء المتوسط وترتبط وظائفها إرتباطا وثيقا بالغدة التخامية التي تقع تحت الهيبوثالاماس عند نهاية ساق القمع الدقيق Dilicat infundibular stalk .

ويظهر تركيب يعرف بالدماغ المتوسط إو سرير المخ Diencephalon أثناء تطور المخ ويشار إلي هذا التركيب علي أنه ثاني قسم من المخ وهو في الحقيقة مركز النصفين الكرويين للمخ Cerebral hemispheres. ويتميز سرير المخ بإحتوائه علي تجويف وسطي يعرف بالبطين الثالث للمخ Third ventricle **وينقسم سرير المخ إلي ثلاثة أقسام هي :**

١ - أعلي السرير البصري من الظهر Dorsal Epithalamus

٢ - المهاد أو السرير البصري من الوسط Middle Thalamus

٣ - تحت السرير البصري من البطن Ventral Hypothalamus

وتعتبر الجدر الجانبية لسرير المخ وهي المهاد أو السرير البصري (Thalamus) المركز الحقيقي للقنوات (tracts) التي تصل بين النصفين الكرويين . كما يحتوي تحت السرير البصري أو الهيبوثالاماس Hypothalamus علي التصالب البصري Optic Chiasma (الذي يتقاطع عنده الأعصاب البصرية عند دخولها إلي المخ) والدرنة الرمادية Tuber Cinerium والقمع Infundibulum والنخامية Hypophysis والمنطقة الحلمية Mammillary rejion. وتحتوي الدرنه الرمادية علي المادة الرمادية بجانب التصالب البصري والمسئولة عن الإبصار . وتستمر الدرنة الرمادية من الناحية القطنية مكونة ساق القمع Infundibular stalk والذي يعتبر فراغه إمتدادا للبطين الثالث الذي يتصل بالغدة النخامية .

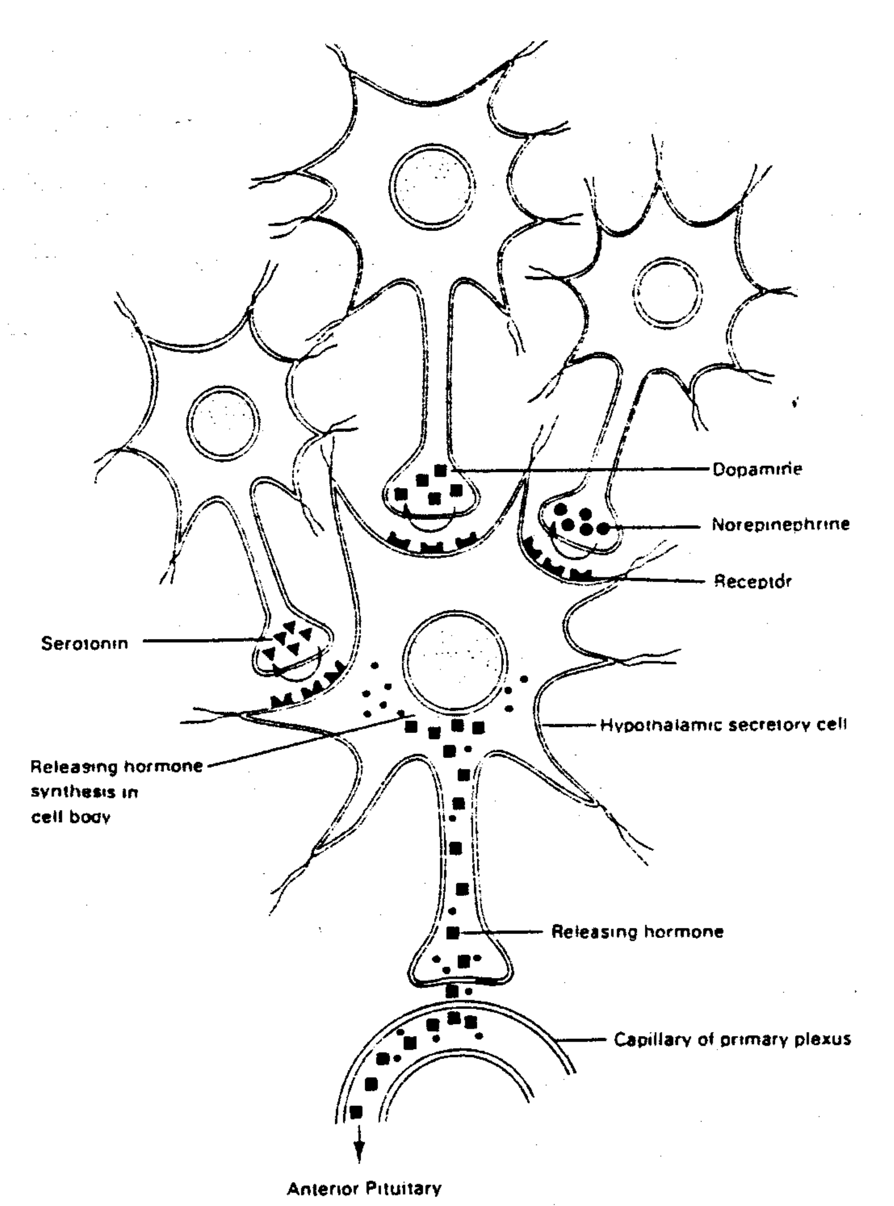
الإمداد الدموي لتحت سرير المخ او الهيبوثالاماس :

تمتد فرووع دقيقة من الشريان المخي الأمامي Anterior cerebral artery والشريان الموصل الخلفي Posterior communicating artery داخل منطقة الهيبوثالاماس لتكون شبكة

من الشريانيات . وتقع الأنوية الفوق بصرية Supraoptic والجاربطنية Paraventricular في منطقة التجمع الشبكي المكثف لشريانيات هي في الأصل فروع للشرايين الفوق بصرية والجاربطنية Supraoptic - paraventricular arteries كما تغذي فروع دقيقة من الشريان النخامي العلوي Superior hypophyseal artery النواة الفوق بصرية للهيبوثالاماس . ولأنوية الدرنة الرمادية إمداد دموي أقل نسبيا يصل إليها من الشرايين الموصلة Communicating arteries وعليه فهناك زوجان كبيران من الشرايين تغذي هذه المنطقة . ولا يوجد إتصال مباشر بين الأوعية الدموية لأنوية الهيبوثالاماس والغدة النخامية حيث يتم تغذية الغدة النخامية بالدم بواسطة الشرايين النخامية العلوية والسفلية Superior and inferior hypophyseal arteries وهي عبارة عن فروع من الشريان السباتي الأنسي (الداخلي) Internal caroted artery .

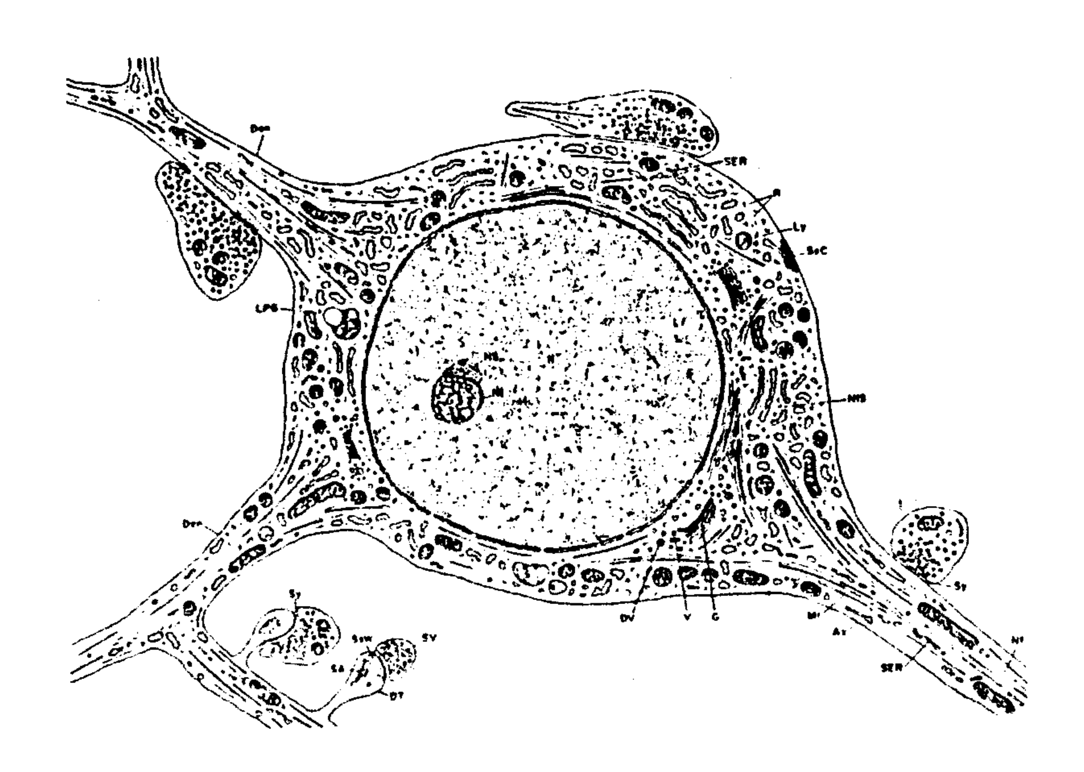
الإتصال الكهربي (العصبي) بين المخ والهيبوثالاماس وتركيب الخلية العصبية للهيبوثالاماس:

إن الاتصال العصبي أو الكهربي بين المخ والهيبوثالاماس وهو ما يطلق عليه الإتجاه الوارد afferent direction وبين الهيبوثالاماس وباقي الأعضاء والتراكيب الأخري وهو ما يطلق عليه الإتجاه الصادر efferent direction من التعقيد بمكان يجعل تناوله في مقامنا هذا غير ذا فائدة كبيرة . إلا أنه يمكن القول بأنه يمكن للعديد من الإشارات الكهربية المتولدة عن بعض الألياف العصبية من أن تنبه أو تثبط إفراز هرمونات الإفراز من الخلايا العصبية المفرزة للهرمونات الببتيدية peptinergic والتي يتم تخزينها بداخلها . **إن للخلاياالعصبية سواء أكان لها القدرة علي إنتاج أو تكوين جزيئات من الناقلات العصبية مثل النورإبنفرين أو مركبات عديدة الببتيدات تركيب عام مشترك يمكن بيانه بطريقة تخطيطية في الشكلين التاليين :**



شكل تخطيطي يوضح تركيب الخلية العصبية التي يتم فيها تخليق وإفراز هرمونات الإفراز ، وميكانيكية تنظيم ذلك والتي تتم بواسطة الخلايا العصبية الوسطية المفرزة للأمينات (Aminergic interneurons) والتي تقوم بإفراز السيراتونين (serotonin) أو الدوبامين (Dopamine) والنورإبنفرين (Norepinephrine) في هذه الحالة . ويبين الشكل ايضا طريقة الإقتران العصبي بين تلك الخلايا وجسم الخلية العصبية في الهيبوثالاماس.وعادة ما يتم تخليق

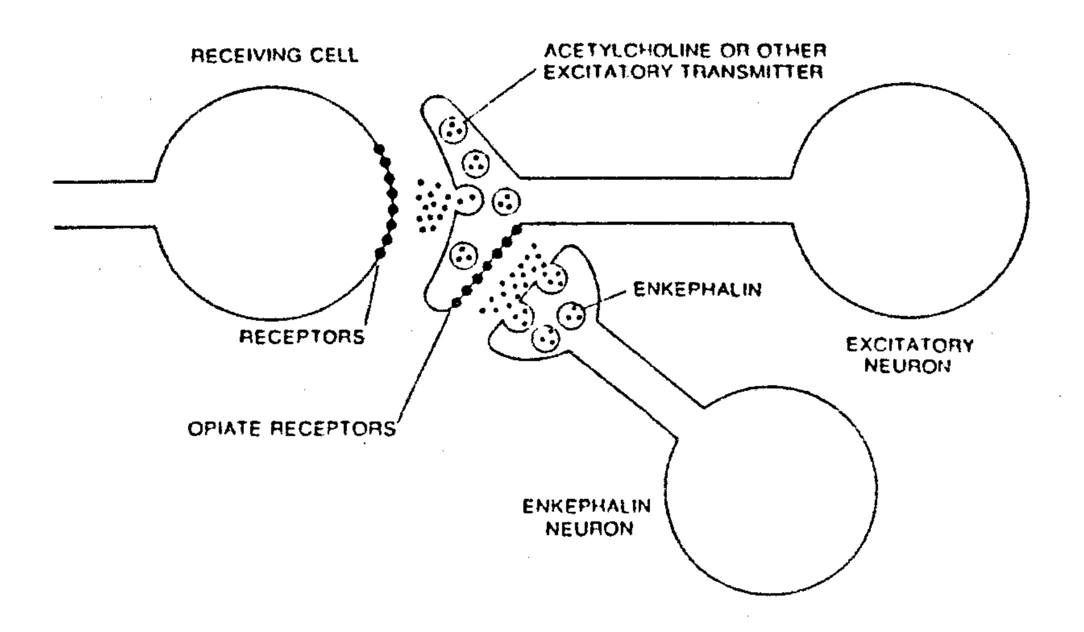
هذه المواد (الكاتيكولامينات Chatecholamines) في نهاية الأعصاب بينما يتم تخليق هرمونات الإفراز في جسم الخلية وتنتقل إلي أسفل حتي نهايةمحور تلك الخلية إنتظارا للإشارة المناسبة لإفرازها عندئذ يدخل هرمون الإفراز إلي الدورة الدموية البابية المغلقة من خلال إختناقات خاصة علي الأوعية الدموية للضفيرة الأولية Capillaary of the primary plexus وبعد نقلة إلي النخامية الغدية يتم تفريغ الهرمون من خلال الأوعية الدموية للضفيرة الثانوية Secondary plexus إلي النخامية الغدية .



شكل تخطيطي للخلية العصبية يبين جسم الخلية مع العديد من الزوائد الشجيرية المتفرعة (Den) ويمتد المحور (Ax) من القطب المقابل للزوائد الشجيرية . وتحتوي الخلية العصبية علي نواة كبيرة مستديرة (N) المحتوية علي العديد من النويات (NI) وتنتظم الشبكة الإندوبلازمية الخشنة في مجموعة من الأحواض ممتلئة بالريبوسومات (R) تعرف بمادة نسل Nissl substance

أو (Nis) ويلاحظ وجود الشبكة الإندوبلازمية الناعمة الانبوبية الكثيفة (SER) ويأخذ جهاز جولجي (G) الشكل العصوي القصير يقع في أحواض خاصة مع حبيبات صغيرة (V) وقد تحتوي بعض الحبيبات الكثيفة علي كاتيكولامينات . ويوجد العديد من الليزوسومات (Ly) كما يمكن مشاهدة المراحل المتوسطة بين الليزوسومات وحبيبات الليبوفيوكسين Lipofuscin granules ولقد أشير في الرسم إلي حويصلة الإقتران Synaptic vesicle بـ (SV) وإلي الجهاز الشوكي Spinal apparatus بـ (SA) وإلي الغشاء تحت الاقتراني Subsynaptic Web بـ (SsW) وإلي الأنيبيات الدقيقة Microtubules بـ (Mt) وإلي الخيوط العصبية Neurofilaments بـ (Nf) وإلي الإقتران Synaps بـ (Sy) وإلي تحت سطح الأحواض Subserface Cisternae بـ (SsC) .

ويعتبر جسم الخلية العصبية مكان تخليق وتجميع هرمونات الإفراز ويمكن تخليق بعض الناقلات العصبية الأمينية في نهايات العصب . وتنتقل الحبيبات الإفرازية إلي أسفل حيث محور الخلية (والذي قد يكون طويلا جدا) ثم إلي نهاية العصب والتي تعمل عندها الإشارات العصبية علي إفراز تلك الحبيبات الإفرازية . وقد تكون هذه الإشارات كهربائية تنتقل - علي ما يبدو - خلال الألياف العصبية محدثة إزالة الإستقطاب (Depolarization) عند نهاية العصب وزيادة معدل إستيعاب أيونات الكالسيوم والتي يبدو أنها لازمة لعملية الإفراز الخارجي لهرمونات الإفراز . ويمكن التحكم في نهاية العصب بواسطة خلايا عصبية وسطية Interneurone تكون أقترانا مع نهاية العصب كما هو موضح بالشكل التالي الذي يبين الخلية العصبية المنتجة للكولين Choli nergic في هذه الحالة وطريقة التحكم فيها بواسطة خلايا عصبية وسطية منتجة للأنكفالين (Enkephalinergic) والتي تؤثر عليها بواسطة مستقبلات خاصة للمواد الأفيونية المخدرة (Opiate receptors) .



من هذا الشكل يتبين لنا وجود مستقبلات الناقلات العصبية (الإنكفـالين في مثـا لنـا هذا) علي سطح نهاية العصب يؤثر سلبا أو إيجابا علي إفراز المادة الإفرازية المخزنة .

وتعتبر خلايا النخامية الغديـة والـتي تقـوم بـإفراز هرموناتهـا هـي الخلايـا المسـتهدفة Target cells لفعل هرمونات الإفراز من الهيبوثالاماس .

هرمونات الهيبوثالاماس المنظمة

Hypothalamic Regulating Hormones

تنتج هرمونات الإفراز Releasing hormones من مناطق عديدة في الهيبوثالامـاس . وتعتبر هذه الهرمونات همزة الوصل بين النشاطين الكهربي والكيميـائي للمنـاطق المرتبطـة مـن الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي (Central Nervous System CNS) وبدايـة التدفـق الكيميائي أو الهرموني للإشارات التي تربط الهيبوثالاماس بالنخامية من جهـة ، وبـين النخاميـة وباقي الغدد أو الأعضاء التي تفرز الهرمونات النهائية الاثر(The ultimate hormone)في الجهاز الهرموني من جهة أخري .

ويتركب العديد من هذه الهرمونات من أقل من عشرة أحماض أمينيـة وتتمـيز بقصـر فترة نصف العمر (Half life period) في سيرم الـدم . وقـد تم الكشـف عـن بعـض مـن هـذه الهرمونات وتبين تميزها بإرتفاع أوزانها الجزيئية كما تم التعرف علي البعض الآخر كمشـتقات من الأحماض الأمينية .

وللهرمونات النهائية للتدفق الهرموني تأثـيرات وظيفيـة مرتبطـة بتأثـير الهرمـون علـي مستوي الجسم عامة .

ويبدأ تدفق الإشارات الهرمونية بصـدور إشـارات مـن أي مـن البيئتـين الداخليـة أو الخارجية External / Internal Environmental Signals إلي الجهـاز العصـبي المركـزي Central Nervous System CNS حيث يتم نقلها إلي الهيبوثالاماس Hypothalamus إما نقلا كهربيا أو كيميائيا Electrical or chemical transmission حيث تقوم الهيبوثالامـاس بإفراز إما هرمون الفازوبرسين Vasopressin أو الأوكسيتوزين Oxytosin ثم يتم نقل كل منهمـا من أماكن تخليقها في أحسام خلايا عصبية خاصة متجمعة في أنوية محددة إلي النخامية العصبية

Neurohypophysis سالكة في ذلك محـاور تلـك الخلايـا العصبيـة الـتي تنتهـي عنـد النخاميـة العصبية حيث يتم تخزينها هناك حتي وقت صدور إشارات بإفراز أي منها من النخامية العصبية حيث يعمل الفازوبرسين علي حفظ الإتزان المائي في الجسـم بينمـا يؤثـر الأوكسـيتوزين علـي عضلات الرحم والخلايا العضلية للغدد اللبنية فيعمل علي إنقباضها .

وعلي الجانب الآخر - تفرز الهيبوثالاماس هرمونات الإفراز Releasing hormones بكميات صغيرة تقدر بالنانوجرام (ng) في العادة . تنتقل هـذه الهرمونـات إلي النخاميـة الغديـة عن طريق دورة بابية مغلقة تصل بين الهيبوثالامـاس والنخاميـة الغديـة Adenohypophysis . ويرتبط كل هرمون من هرمونـات الإفـراز بمستقبله الخـاص بـه علـي الغشـاء الخلـوي لخليـة النخامية الغدية المستهدفة له (its target cell) محدثـا إفـراز هرمـون النخاميـة المنبـة anterior pituitary hormone بكميات تقدر بالميكروجرام (ug) في العادة . تنتقـل هرمونـات النخاميـة عن طريق الدورة الجهازية ليرتبط كل هرمون منها بمستقبله الخاص والموجود علي أغشية خلايا الغدة المستهدفة Target gland حيث يودي ذلك إلي إفراز هـذه الخلايـا لهرمونـات الغـدة مما يؤدي إلي حدوث إستجابة هرمونية hormonal response مناسـبة هـي عبـارة عـن إحـداث تفاعلات كيميائية تعيد التغير الحادث في مكونات البيئة الداخلية إلي حالته الطبيعية من الإتزان وهو ما يعرف علميا بالثبات الذاتي أو الـ Hemiostasis .

وتتميز ميكانيكية التأثير هذه بتزايد معدلات الإفراز الهرموني وفترة نصف العمـر في الإتجاه من الجهاز العصبي إلي الغدة المستهدفة . فيتم إفراز هرمونـات الإفـراز بكميـات صغـيرة جدا تقدر بالنانوجرام كما تتميز بقصر فترة نصف العمر حيث لا تزيـد عـن دقـائق قليلـة أمـا هرمونات النخامية الغدية فتفرز بكميات أكبر نسبيا تقدر بالميكروجرام حيث يكـون لهـا فـترة نصف عمر أطول نسبيا من هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية. وتزيد كمية المفرز من هرمونات الغدة المستهدفة وفترة نصف العمر لهذه الهرمونات عن هرمونات النخامية الغدية .وعليه فيمثل

حاصل ضرب كمية المفرز من الهرمون x فترة نصف العمر قيمة متزايدة في ميكانيكية هذا التابع الإفرازي .

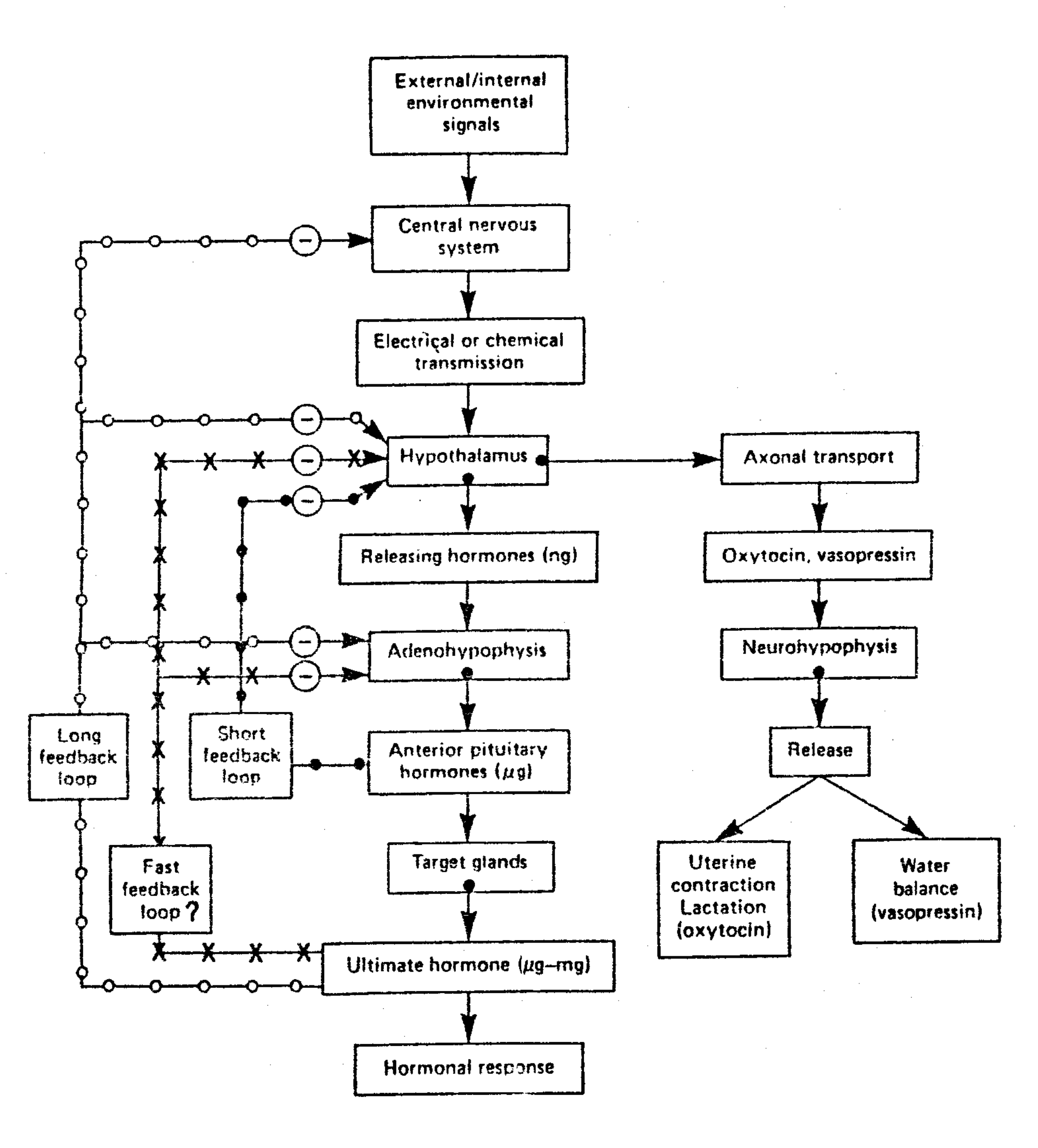
وتحدث مجموعة أو سلسلة من التفاعلات الإغتذائية العكسية السالبة Set of negative feedback reactions عندما يصل معدل إفراز الهرمون النهائي (هرمون الخلية المستهدفة) إلي أقصي حد له نتيجة الاستجابة للإشارات العصبية السابقة الذكرحيث تعمل تلك التفاعلات الإغتذائية علي كل مستوي من مستويات التدفق الهرموني السابق بيانها:

١ - فتؤثر هرمونات النخامية الغدية تأثيرا عكسيا علي خلايا الهيبوثالاماس المفرزة لهرمونات الإفراز فتثبط إفراز هرمونات إفرازها . وتعمل ميكانيكية هذا التأثير من خلال المستقبلات الموجودة علي أغشية خلايا الهيبوثالاماس علي تنظيم هرمون النخامية الغدية . ويسمي هذا التأثير بالمجري الإغتذائي العكسي القصير Short feedback loop .

٢ - وتحدث ميكانيكيات إغتذائية عكسية سالبة مهمة أخري تبدأ من الهرمون النهائي المفرز من الغدة المستهدفة حيث تتجه إلي أعلي لتؤثر علي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس والجهاز العصبي المركزي ويسمي هذا التأثير بالمجري الإغتذائي العكسي الطويل Long feedback loop .

٣ - بالإضا فة إلي ما تقدم فلقد تجمعت العديد من الأدلة علي حدوث مجري إغتذائي ثالث يتميز بأدائه السريع جدا ليسمح بالإنتقال السريع لهذا التاثير يبدأ أيضا من الهرمون النهائي ليتجه إلي كل من النخامية الغدية والهيبوثالاماس ليؤثر عليهما عن طريق مستقبلات خاصة في هذا المجال . وفي هذه الحالة قد يكون من المتوقع أن يظهر للهرمون النهائي تأثيراته علي النهايات العصبية لخلايا الهيبوثالاماس لتقليل إفراز هرمون الإفراز عن طريق نوع من التأثير السريع لذا يسمي هذا النوع من التأثير بالمجري الإغتذائي العكسي السريع Fast feedback loop .

ويمكن تلخيص الطرق التي تسلكها العلاقة بين كل من الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس والنخامية والغدد الصماء المختلفة وهي إختصارا تمثل التكامل في العلاقة بين الجهازين العصبي والهرموني في الشكل التخطيطي التالي . مع ملاحظة أن الأسهم المميزة بوجود دائرة سوداء مسمطة تمثل بداية إفراز الهرمون .



كيمياء هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية

Chemistry of the hypothalamic releasing hormone

يطلق إسم هرمون الإفراز علي مجموعة من المركبات التي تقوم الهيبوثالاماس بإفرازها لتنظيم إفراز هرمونات النخامية الغدية والتي أمكن معرفة نشاطها أو تأثيراتها البيولوجية وطريقة تتابع الأحماض الأمينية في تركيبها الكيميائي. بينما يطلق إسم عامل الإفراز Releasing factor علي تلك المركبات التي أمكن قياس نشاطها البيولوجي بينما لم يمكن حتي الآن معرفة تركيبها الكيميائي المبدئي. وتوجد مجموعتين من هرمونات الإفراز تقوم الهيبوثالاماس بإنتاجها وإفرازها

الأولي : يقوم هرمون واحد بتنظيم إفراز هرمون معين من هرمونات النخامية الغدية أيجابيا .

الثانية : يقوم زوج من هرمونات الإفراز بتنظيم إفراز هرمون معين من هرمونات النخامية الغدية . حيث يقوم أحدهما بالتاثير الإيجابي (تنبيه الإفراز) بينما يقوم الثاني بالتأثير السلبي (تثبيط الإفراز) .

وتشمل هرمونات المجموعة الاولي :

١ ـ هرمون إفراز هرمون النخامية المنبه للغدة الدرقية :

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH):

وهو ينبه إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH) من خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم الـ Thyrotrophic cells كما ينبه ــ إلي حد ما ــ إفراز هرمون البرولاكتين Prolactin من خلايا الـ Lactotrophic cells .

٢ ـ هرمون إفراز هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية :

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) :

وهو ينبه إفراز الهرمون المنبه لتكوين الحويصلة المبيضية Follicle Stimulating HormoneFSH والهرمون المنبه لتكوين الجسم الاصفر (LH) Luteinizing Hormone من خلايا النخامية الغدية المعروفة بإسم Folliculotrophic cells and Luteotrophic cells علي التوالي . وتشير بعض الدلائل إلي أمكان إفراز أي من الـ FSH أو الـ LH من نفس الخلية أي قد تكون Folliculotriphic cells and Luteotrophic cells نوع واحد من الخلايا .

٣ ـ هرمون إفراز هرمون النخامية المنبه لقشرة غدة الادرينال (قشرة غدة فوق الكلية) :

Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) :

وهو الذي ينبه إفراز هرمون قشرة الادرينال Adrenocorticotropin Hormone (ACTH) من خلايا الـ Corticotrophic cells في النخامية الغدية . كما تساعد علي إفراز كل من هرمون البيتاليبوتروبين والبيتاإندورفين والهرمون المولد للصبغات (MSH) .

وتشمل هرمونات إفراز المجموعة الثانية علي :

١ ـ هرمون إفراز هرمون النمو :

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) :

وهرمون تثبيط إفراز هرمون النمو :

Growth Hormone Releasing - Inhibiting Hormone (GIH) or Somatostatin :

وهرمون إفراز هرمون النمو هرمون عديد الببتيد ـ وهرمون البيتاإندورفين Beta Endorphin نشط في إحداث إفراز هرمون النمو وهرمون البرولاكتين وتثبيط إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins (GnH) والهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) .

ويتكـــون هرمـــون البيتـــاإندورفين مـــن مركـــب طليعـــي يعـــرف بإســـم Proopiomelanocortin في خلايا الـ Corticotropic cells في الغدة النخامية . ويعتبر ناتج من إنشقاق هرمون البيتاليبوتروبين Beta Lipotropin والـذي يتحـول مباشـرة إلي المركـب الطليعـي (Proopiomelanocortin) الســابق الإشــارة إليــه . ومــن المحتمــل أن يســتطيع البيتاإندورفين تنبيه إفراز هرمون النمو إما بطريقة مباشرة بتشجيع إفراز الـــ GRH أو تثبيـط إفراز الـ Somatostatin .

٢ ـ **عامل إفراز البرولاكتين** :

Prolactin Releasing Factor (PRF) :

وعامل تثبيط إفراز البرولاكتين:

Prolactin Relrasing - Inhibiting Factor (PIF) :

وينتمي عامل تثبيط إفراز البرولاكتين PIF إلي الدوبامين Dopamin ذلك النـاقل العصبي الذي قد يكون مطابقا تماما لعامل إفراز البرولاكتين PRF . وعموما يوجد مـن الدلائـل مـا يشير إلي أنه ليس كل النشاط المثبط للبرولاكتين في الهيبوثالاماس يمكن إعـزاؤه إلي الدوبـامين ولكن قد يستطيع الدوبامين تنبيه إفراز عامل آخر لإفراز البرولاكتين .

HO-C₆H₃(HO)-CH₂-CH₂-NH₂

$HO-C_6H_3(OH)-CH_2-CH_2-NH_2$

تركيب الدوبامين

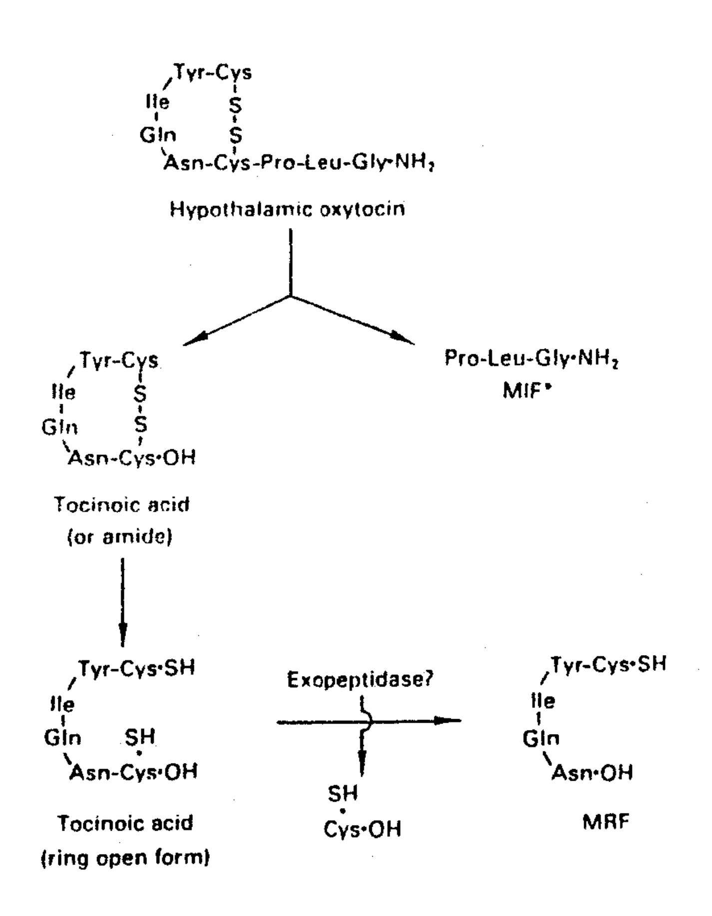
٣ ـ عامل إفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات :

Melanocyte Stimulating Hormone Releasing Factor (MRF)

وعامل تثبيط إفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات :

Melanocyte stimulating Hormone Releasing Inhibiting Factor (MIF)

لم يثبت حتي الآن طبيعة أو تركيب العوامل المنظمة لإفراز الهرمون المنبه لتكوين الصبغات Melanocyte Stimulating Hormone (MST) من خلايا الـ Corticotrophic الموجودة في النخامية الغدية (علي الأرجح) . إلا أنه تم وصف بعض التراكيب الببتيدية ذات أنشطة نوعية لإفراز أو تثبيط إفراز هذا الهرمون (MSH) في البرمائيات علي الأخص . ويمكن أن تنتج هذه العوامل من الأوكسيتوزين الذي يتم تخليقه في الهيبوثالاماس . ويمكن تلخيص تكوين كل من MRF وال MIF من الأوكسيتوزين فيما يلي :



تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيبوثالاماس المنبهة والمثبطة لإفراز هرمونات النخامية الغدية

Sequences of Known Hypothalamic Releasing And Releasing Inhibiting Hormones

سنورد فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمونات الهيبوثالاماس المنبهة والمثبطة لإفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة لمختلف الغدد الصماء الأخري :

١ - **هرمون إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية :**

Thyrotropin Releasing Hormone (TRH):

وهو الذي ينبه إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TSH) وهرمون البرولاكتين (PRL) . إلا أنه لا زال غير واضح ما إذا كان (PRF) مختلف عن (TRH) . فإذا كان كذلك فإنه في هذه الحالة يكون هناك عاملين إفراز للبرولاكتين وعامل أو أكثر لتثبيط إفرازه والذي قد يكون الدوبامين أو هرمون آخر .

$pGLU^{*}\text{-}HIS\text{-}PRO\text{-}NH_2^{**}$

٢ - **هرمون أفراز هرمون النمو.**

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) :

وهو الذي ينبه إفراز هرمون النمو في النخامية الغدية .

1 ... 10
Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-

20
Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-

30
Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-

40 ... 44
Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH_2.

٣ - هرمون تثبيط إفراز هرمون النمو :

Somatotropin releasing - inhibiting factor (SRIF) or (GIF):

وأحيانا يسمي Somatostatin وهو يثبط إفراز هرمون النمو ويؤثر علي إفــراز هرمونـات البنكريات وبعض الهرمونات الأخري .

```
1    ┌──────────────────────────────────────────┐ 14
Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
```

٤ - هرمون أفراز هرمون ال ACTH :

Corticotropin releasing hormone (CRH):

وهو يسبب افراز هرمون ال ACTH والبيتاليبوتروبين B - Lipotropin (B LPH) وقـد يكون الأخير هرمون البيتاأندورفين B - endorphin وعادة ما يكــون ال ACTH هرمـون الفا MSH في النخامية المتوسطة .

1
Ser-Gln-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-

20
Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-

30
Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-

40 41
Ile-Ala-NH_2.

٥ - هرمون إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية :

Gonadotropic releasing hormone (GnRH) :

يسبب إفراز هرموني FSH and LH .

1 3 10
pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2

لاحظ أن وجود الحمض الأميني Try علي الموقع رقم ٣ لازما لإرتباط الهرمون بمستقبله

ملاحظـــة :

في تركيب هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية فـإن العلامـة * تشـير إلي Proglytamyl والعلامة ** تشير إلي الحمض الأميني عند النهاية C في التركيب كما يتضح من :

حيث يكـون الـ Prolinamide في الـ TRH والـ Glycinamide في الـ GnRH والـ Alanylamide في الـ CRH والـ Leucinamide في الـ GRH .

وهرمـون Corticotrophic releasing hormone (CRH) عديـد الببتيـد ويبـدو أن هرمـون الفازوبرسـين يعتـبر هرمـون تـابع أو مسـاعد لـه حيـث يتـم تخليـق الفازوبرسـين في الهيبوثالاماس ويمكن له أن ينبه إفراز الـ ACTH عندما يتم حقنـه مباشـرة داخـل المخ إلا أن تأثيره يتوقف علي وجود الـ CRH حيث ينبه الفازوبرسين نشاط الـ CRH .

أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي المركزي

لقد أمكن تحديد أماكن وجود هرمونات الإفراز المختلفة داخل مختلف خلايا الجهاز العصبي المركزي بإستعمال أجسام مناعية غير محددة ومرقمة ضوئيا Fluorescent - labled nonspecific antibodies حيث يتم الكشف عليها بالميكروسكوب الطيفي . ويمكن تحديد أماكن تواجد هرمونات الإفراز في الجهاز العصبي في الجدول التالي :

هرمون الإفراز	أماكن تواجده في مختلف مناطق الجهاز العصبي المركزي
TRH	النهايات العصبية للآنوية الظهرية المتوسطة Dorsomedial nucleus والنواة الجاربطنية Paraventricular nucleus ومنطقة Periforical .
GnRH	الخلايا العصبية الواقعة بالطبقة الخارجية للنتوء المتوسط Median eminence قرب ساق القمع . كما يوجد كذلك عند نهاية هذه المنطقة من النتوء المتوسط .
Somatostatin (GIH)	توجد الخلايا العصبية المحتوية عليه في النتوء المتوسط ونواة الهيبوثالاماس الجاربطنية ـ والجهاز العصبي الطرفي ـ والقناة الهضمية – والغدة الدرقية ـ ومناطق عديدة من الجهاز العصبي المركزي ــ كما يوجد في نظام الـ Gastroenteropancreatic endocrine system .
(GRH)	يوجد في النواة المنحنية للهيبوثالاماس . Arcuate nucleus
(CRH)	يوجد في مناطق عديدة بخلاف المحور النخامي الهيوثالامي المسمي Hypothalamic - hypopheseal axis . حيث يوجد في النواة المتوسطة للوزتي المخيخ Central nucleus of the amygdala (للجهاز الحافي Limbic system). وفي أقطاب الخلايا العصبية وزوائدها الشجيرية في القشرة . كما يوجد في ألياف النواة الظهرية الحركية dorsal motor وتنتهي الألياف العصبية المحتوية علي الـ (CRH) في النخامية العصبية ومناطق الهيبوثالاماس بالإضافة إلي النتوء المتوسط .

وتتكون العديد من عديدات الببتيدات بخلاف هرمونات الإفراز داخل بعض الخلايا العصبية . وفيما يلي بيان بأماكن تواجد كل منها .

عديد الببتيدات	أماكن وجوده
Substance P	الهيبوثالاماس - القناة الهضمية - ومناطق عديدة من الجهاز العصبي المركزي .
Enkephalins	الجهاز العصبي المركزي - أنوية الهيبوثالاماس وتشمل النواة الجاربطنية Paraventricular والنواة القبل بصرية المتوسطة Medial preoptic والبطنية المتوسطة Ventromedial والأنوية قبل الحلمية البطنية والظهرية dorsal and ventral premammillary والنواة المنحنية Arcuate وفي عشرين منطقة أخري خارج الهيبوثالاماس تشمل لب غدة فوق الكلية Adrenal medulla
Gastrin	يتوزع وجوده في الجهاز العصبي حيث يوجد في أنوية الهيبوثالاماس الآتية : Preventricular , Dorso - , and Ventromedian nuclei كما يوجد في الطبقة الخارجية للنتوء المتوسط والقشرة المخية Cerebral cortex . كما يوجد أيضا في المعدة .
Angiotensin II	يوجد في الجهاز العصبي المركزي في النواة الجاربطنية ومنطقة prefornical area . وتوجد النهايات العصبية المحتوية علي هذه المادة في الطبقة الخارجية للنتوء المتوسط وفي النواة الظهرية المتوسطة والمناطق البطنية للهيبوثالاماس . كما توجد هذه المادة في أماكن خارج الهيبوثالاماس حيث توجد في مناطق أخري من المخ .

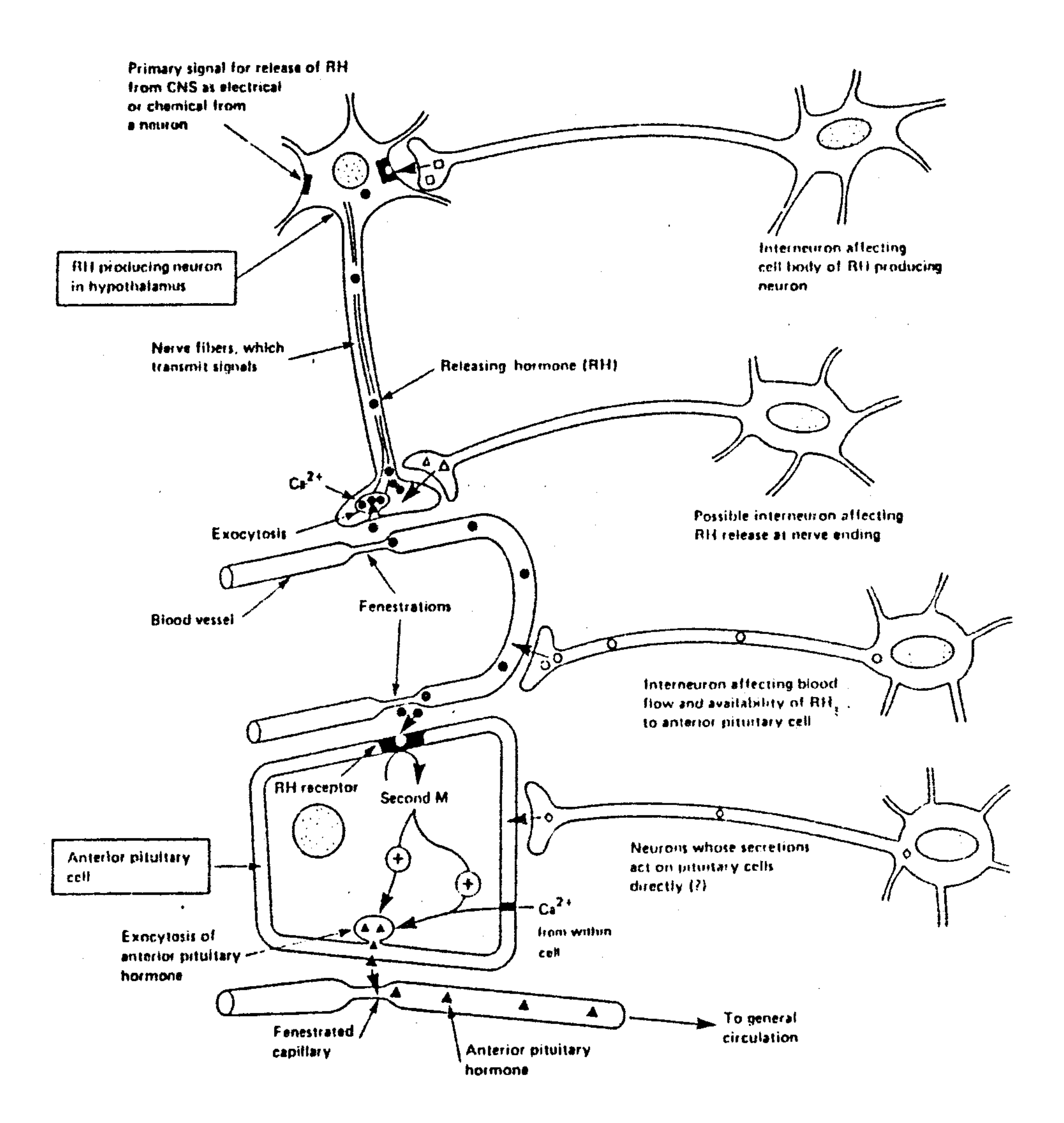
ميكانيكية أفراز هرمونات الهيبوثالاماس

تخلق الخلايا العصبية المتجمعة في أنوية الهيبوثالاماس المختلفة هرمونات الإفراز بعد أن تقوم بتجميع طلائع تلك الهرمونات في أجسامها . تنتقل هذه النواتج (هرمونات الإفراز المختلفة) من أجسام تلك الخلايا بعد تمام تخليقها إلي أسفل علي طول محاورها حتي تصل إلي نهايات العصب أو الألياف العصبية لتلك المحاور حيث تكون الإشارات العصبية المحدثة لإفرازها في إنتظارها عند هذه النقطة . ولما كانت معظم أجسام الخلايا العصبية المكونة لهرمونات الإفراز البيتبدية Peptidergic neurons تقع في مناطق مختلفة من الهيبوثالاماس. لذا فيلزم أن تصل الإشارات العصبية المحدثة للإفراز إلي تلك الخلايا من مستويات أعلي والتي عادة ما تكون إشارات صادرة من الخلايا العصيبة المفرزة للكولين Cholinergic neurons أو المفرزة للأمينات Aminergic neurons والموجودة في مناطق مختلفة من المخ . وقد تحدث هذه التنبيهات أو الإشارات من قرن آمون في الدماغ Hippocampus أو من لوزتي المخيخ Amygdala الموجودين في الجهاز العصبي الحافي Limbic system إما علي هيئة إشارات كهربية متولدة نتيجى إختلاف فرق الجهد علي الليفة العصبية electric signal أو إشارات كيميائية تنتقل عن طريق إتصال بعض الخلايا العصبية الوسطية . يدخل هرمون الإفراز ــ بعد أن يتم إفرازه من الهيبوثالاماس ـ إلي داخل الشعيرات الدموية للدورة البابية المغلقة والتي تصل النتوء المتوسط بالنخامية الغدية وذلك من خلال ثقوب موجودة في جدر تلك الشعيرات الدموية أو من خلال أماكن تتميز برقة هذه الجدر وتعرف هذه الأماكن بالإختناقات Fenenstrations . تنتقل هرمونات الإفراز عن طريق الدورة البابية المذكورة حتي تصل إلي خلايا النخامية الغدية المستهدفة حيث تخرج من الشعيرات الدموية عندها ـ من خلال ثقوب أو جدر رقيقة مماثلة ـ لترتبط بالمستقبل الخاص بها علي الغشاء الخلوي لتلك الخلايا . عندئذ ــ وكنتيجة لفعل هذا الإرتباط ـ تتولد رسالة ثانوية Second massenger تعمل علي زيادة معدل

تحريك أيونات الكالسيوم داخل خلية النخامية الغدية المستهدفة فتزيد تراكم هذه الأيونـات في سيتوبلازم تلك الخلايا . ويعمل ذلك علي إفراز هرمـون النخاميــة الغدية المنبــه Stimulating hormone الذي يدخل إلي الدورة الجهازية العامة عن طريق ثقوب في جــدر أوعيتهـا أو مـن خلال جدرها الرقيقة . يتنقل هرمون النخامية المنبــه هـذا في الـدورة الجهازيـة حـتي يصـل إلي خلايا الغدة المستهدفة Cells of the target gland والتي تحتوي أغشيتها علي مستقبل خاص بهذا الهرمون . يرتبط الهرمون بمستقبله وبنفس الطريقة يتولد نتيجة لهذا الإرتباط رسالة ثانوية تعمل علي إفراز خلايا الغدة المستهدفة لهرمونها الذي يكون له تأثيرات وإسـتجابات هرمونيـة خاصة .

ومما يجدر الإشارة اليه أن كثير من الخلايا العصبية المتوسطة تظهر تأثيرا تنظيميا علـي مختلف مستويات عملية الإفراز السابق الإشارة اليها . فهناك من الخلايا العصبية ما يقترن نهاية محورها بجسم خلية الهيبوثالاماس حيث تنقل إليه الإشارة الأولية بتكوين هرمون الإفـراز والـتي عادة ما تكون كيميائية (سيراتونين Seratonin أو أمين آخر) وكذا يوجد إرتباط أو تأثـير لخلايا عصبية متخصصة علي نهاية أعصاب خلايا الهيبوثالاماس حيث تؤثر علي إفراز هرمــون الإفراز من نهاية العصب ثم خلايا تؤثر علي تدفق الدم في الدورة البابية المغلقـة،وأخـري تؤثـر علي مستوي خلية النخامية الغدية المستهدفة لهرمون الإفراز .

ويوضح الشكل التخطيطـي التـالي مـا سـبق أن سـقناه مـن شـرح لميكانيكيـة إفـراز وإنتقال وتأثير هرمونات الهيبوثالاماس الإفرازية .



Primary signal for release of RH from CNS as electrical or chemical from a neuron
RH producing neuron in hypothalamus
Interneuron affecting cell body of RH producing neuron
Nerve fibers, which transmit signals
Releasing hormone (RH)
Ca^{2+}
Exocytosis
Possible interneuron affecting RH release at nerve ending
Blood vessel
Fenestrations
Interneuron affecting blood flow and availability of RH to anterior pituitary cell
RH receptor
Second M
Anterior pituitary cell
Neurons whose secretions act on pituitary cells directly (?)
Ca^{2+} from within cell
Exocytosis of anterior pituitary hormone
Fenestrated capillary
Anterior pituitary hormone
To general circulation

ويبين هذا الرسم العلاقة التاثيرية بين خلايا الهيوثالاماس المفرزة لهرمونات إفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة وكذا التأثيرات المختلفة للخلايا العصبية الوسطية المؤثرة علي مختلف مستويات هذه العلاقة وهي علي أربعة مستويات محتملة نبينها كما يلي :

١ ـ خلية عصبية وسطية مؤثرة علي جسم الخلية العصبية المنتجة لهرمون الإفراز في الهيوثالاماس. Enterneuron affecting cell body of (RH) producing neuron.

٢ ـ خلية عصبية ـ يحتمل وجودها ـ مؤثرة علي إفراز هرمون الإفراز من نهاية العصب.
Possible enterneuron affecting (RH) release at nerve ending .

٣ ـ خلية عصبيةوسطيةمؤثرة علي تدفق الدم وتوصيل هرمون الإفراز إلي خلايا النخامية الغدية

Interneuron affecting blood flow and avilability of(RH) to anterior pituitary cell

٤ ـ خلايا عصبية يؤثر أفرازاتها علي خلايا النخامية مباشرة .

Neurons whose secretions act on pituitary cells directly .

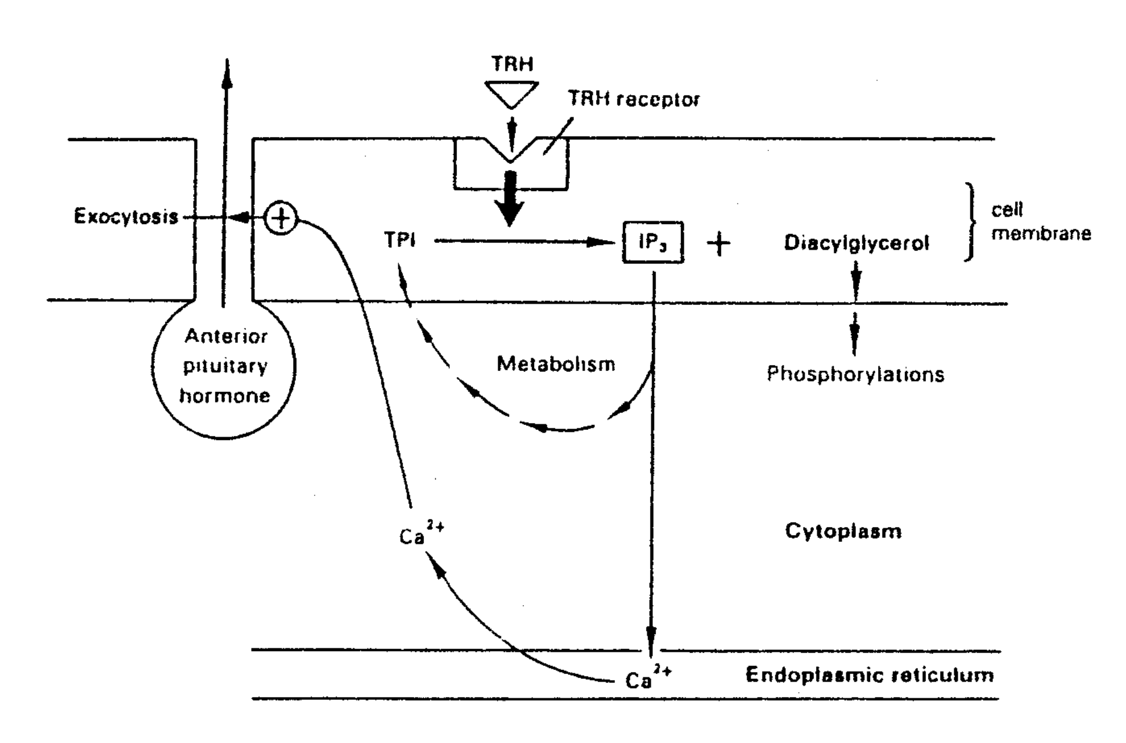
هذا ويوضح الشكل التالي الأسلوب المقترح لتأثير عامل الإفراز وهو عامل إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TRH) في هذه الحالة والذي يرتبط تأثيره بتنبيه تمثيل الفوسفوليبيدات وتحريك الكالسيوم وإفراز هرمون البرولاكتين من النخامية الغدية .

يرتبط هرمون الـ (TRH) .بمستقبله علي غشاء النخامية الغدية حيث يؤدي ذلك إلي تحول مركب الـ (Phosphatidylinositol - 4 , 5 - diphosphate (TPI الـــي Inositol triphosphate (IP 3) + diacylglycerol .

غير أن طريقة تنبيه عملية إرتباط عامل الإفراز .بمستقبله علي غشاء خلية النخامية غير واضحة حتي الآن . ويعمل المركب الناتج من هذا التفاعل(IP3) علي تنبيه خروج أيونات

الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية إلي سيتوبلازم الخلية حيث يساعد علي تنبيه إفراز هرمون النخامية الغدية بطريقة التخلاق الخلوي Exocytosis.

هذا ويعمل هرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) علي الفقد السريع لمركب phosphatidylinositol وتحويله الي 1,2 - diacylglycerol وحمض الفوسفاتيديك phosphatidic acid في خلايا ال Mammotrophs في نخامية الفأر .



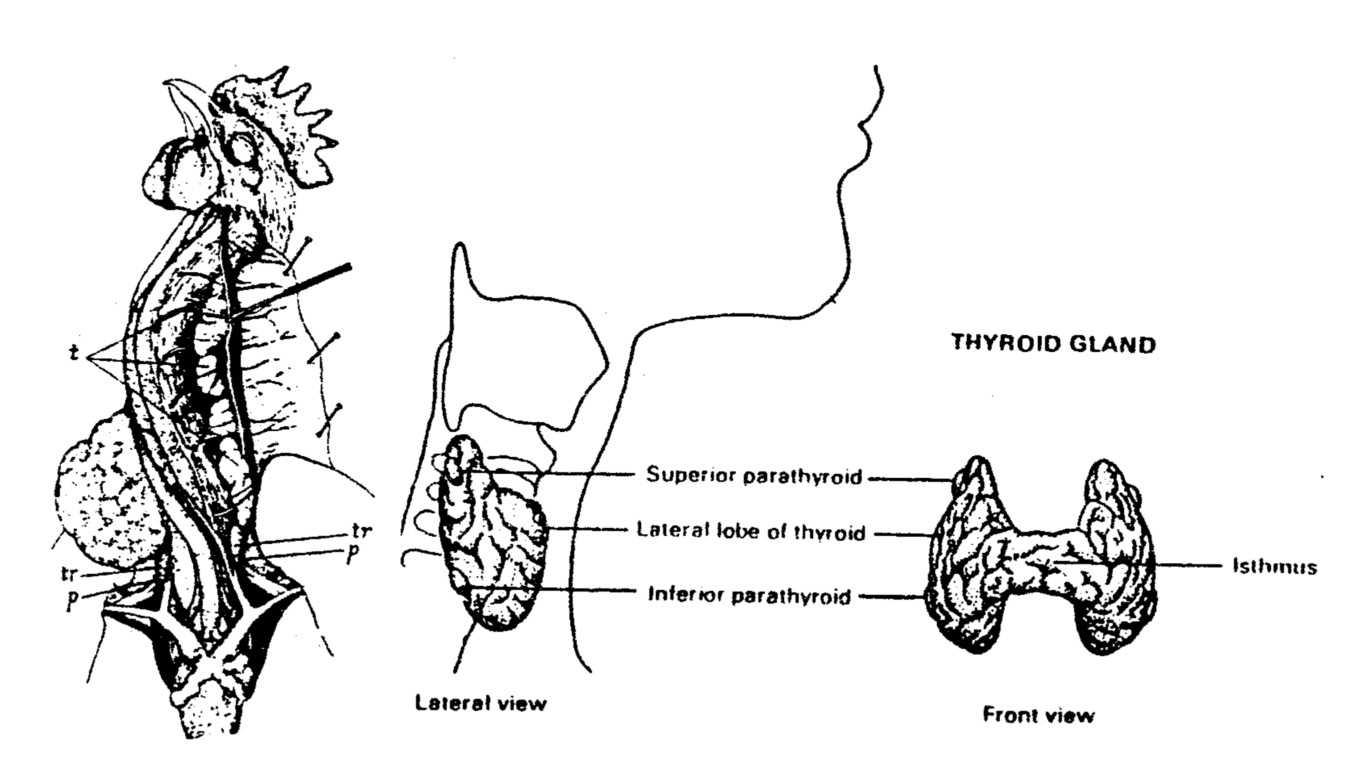
الغـــدة الدرقيـــــــة

Thyroid gland

موقع الغدة وتركيبها الخلوي :

تتكون الغدة الدرقية في جميع الحيوانات (ماعدا الخنزير) مـن فصين بيضـاويين أو كرويين لونهما أحمر يقعان علي جانبي القصبة الهوائية وفي مقدمتها. وقـد يصـل فصـي الغـدة شريط من نسيج ضام يسمي البرزخ (Isthmus) كمـا هـو الحـال في الماشـية . وقـد يكـون البرزخ غير واضحا أو غائبا كما في الخيل والأغنـام والمـاعز . ويـتراوح وزن الغـدة الدرقيـة في الإنسان البالغ ما بين ١٥ : ٢٠ جراما .

ويوضح الشكل التـالي موقـع الغـدة الدرقيـة في الإنسـان والدجـاج وعلاقتـه بموقـع الغدتين الجاردرقية والتيموسية .



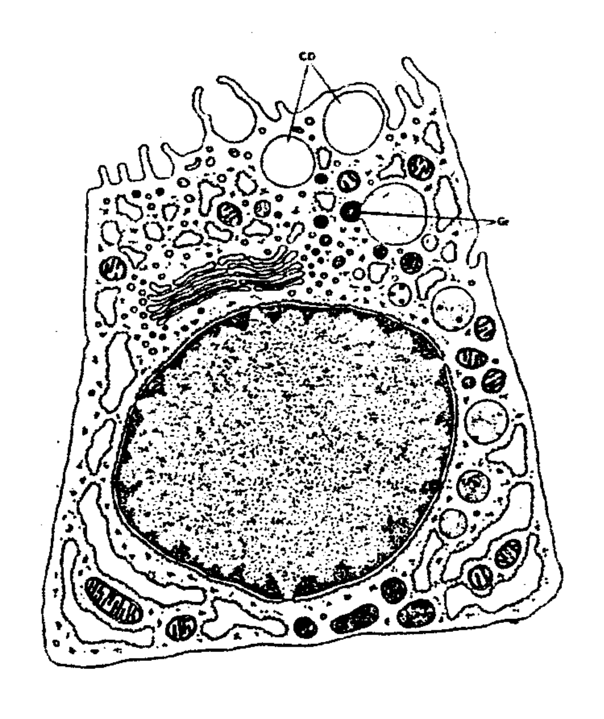
ويتضح من الرسم السابق أن الغدة الدرقية في الإنسان تتكون أيضا من فصين أحدهما أيمن والآخر أيسر لونهما بني محمر . ويقع الفصان علي الجزء الأسفل من المرئ والأعلي من القصبة الهوائية ويتصل الفصان بعضهما بواسطة برزخ . وتمتد فواصل تحت الكبسولة الداخلية تقسم فصوص الغدة إلي فصيصات مختلفة الشكل والحجم . وتتكون الفصيصات من حويصلات غدية عديدة glandular follicles تختلف في شكلها من البيضاوي إلي الكروي حسب درجة نشاط الغدة . وتعتبر الحويصلات الغدية الوحدات التركيبية والوظيفية الأساسية للغدة . ويبلغ عدد الحويصلات الغدية في درقية الإنسان من ٢٠:٣٠ مليون جويصلة . وتتكون كل حويصلة من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية التي تختلف في شكلها من المكعبي إلي المفلطح إلي العمادي حسب درجة نشاط الغدة . وترتكز هذه الخلايا علي غشاء قاعدي basement membrane . وتعتبر هذه الخلايا مصدر إفراز هرمونات الدرقية .

وتتكون أنسجة الغدة الدرقية من نوعين أساسيين من الخلايا هما : الخلايا الحويصلية Follicle cells والخلايا الجارحويصلية Parafollicular cells والتي تسمي بالـ C cells . وتوجد الخلايا الجارحويصلية علي الجدار الحويصلي أو المسافات البين حويصلية Interfollicular spaces ويوضح الفحص بالميكروسكوب الإلكتروني والدراسات الهستوكيميائية إلي إحتواء تلك الخلايا علي تركيزات عالية من إنزيم (ألفا جلسروفوسفات هيدروجيناز) α - glycerophosphate hydrogenase كما ثبت أن تلك الخلايا هي المسئولة عن إنتاج وإفراز هرمون عديد البتيد يعرف بإسم الكالسيتونين Calcitonin الذي يعمل علي تخفيض مستوي الكالسيوم في الدم وهو ما سياتي ذكره عند الكلام عن الغدة الجاردرقية ..

وتمتاز الحويصلة الغدية والتي تعتبر أصغر وحدة وظيفية للغدة الدرقية بكونها تركيب مستدير Criptlike Spheroidal Structure يتراوح قطرها ما بين ٠٥ر٠ : ٥ر ملليمتر

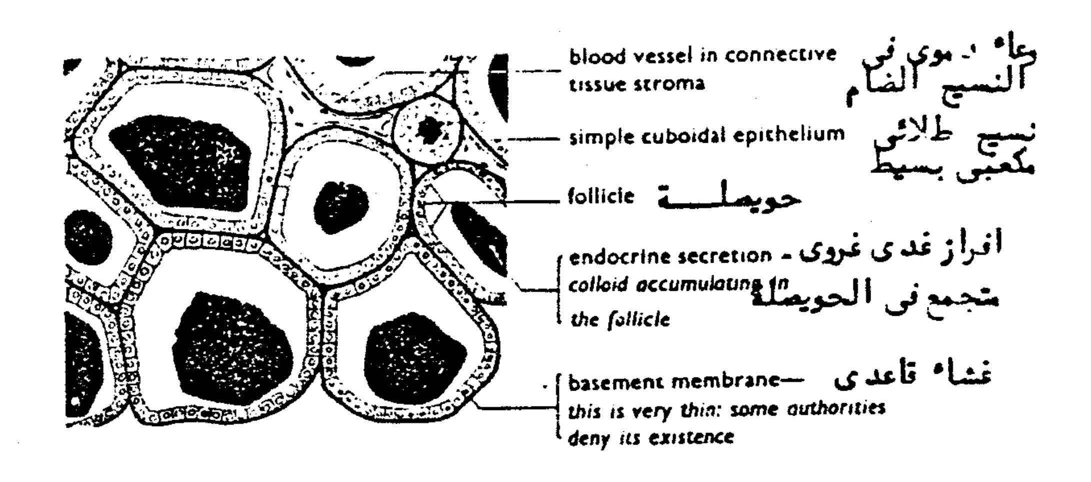
وتتركب الحويصلة من طبقة واحدة من الخلايا الطلائية تحيط بفراغ الحويصلة الذي يمتلئ بمحلول بروتيني لزج (محلول غروي) وتغلف الحويصلة بالغشاء القاعدي الذي يحيط بطبقة الخلايا الطلائية للحويصلة من الخارج . ويمتاز السائل الغروي في الحويصلة الحية بكونه رائق المظهر وهو عبارة عن النواتج الإفرازية لخلايا الحويصلة الغدية والتي تتكون أساسا من جلوبيولينات الدرقية Thyroglobulins ويعتبر السائل الغروي الصورة المخزنة لهرمونات الدرقية . وتحتوي خلايا الحويصلة الغدية علي شبكة إندوبلازمية خشنة واضحة visible Rough Endoplasmic Reticulum (RER) تشغل معظم الجزء القاعدي والواقع بجوار نواة الخلية .وتختلف الفراغات الموجودة في هذه الشبكة في الحجم والشكل ويكرس معظمها في تخليق الثيروجلوبيولين. ويأخذ جهاز جولجي في خلايا الحويصلة نفس شكل وتركيب مثيله الموجود في باقي الخلايا الإفرازية . وهو عادة ما يقع في الناحية القمية للنواة . ويوجد في خلايا الحويصلة أيضا حويصلات ذات إفراز خارجي exocytic vesicles تحتوي علي ثيروجلوبيولين .

ويوضح الشكل التالي تركيب الخلية الطلائية الحويصلية .



أما الفراغ البين حويصلي Interfollicular space فيتكون من نسيج ضام يحتوي علي خلايا ليمفاوية وخلايا أكولة Lymphocytes and Macrophages . كما تحتوي علي مجاميع من الخلايا الطلائية تحيط بالفراغ وهي عبارة عن جدر بعض الحويصلات الغدية وليست تراكيب خاصة . كما قد يحتوي النسيج البين حويصلي – في بعض الأحيان – علي أجزاء صغيرة من نسيج الغدة الجاردرقية أو الغدة التيموسية منغمسة في الغدة الدرقية .

ويوضح الشكل التالي شكلا تخطيطيا لقطاع عرضي في الغدة الدرقية .



منشأ الغدة الدرقية وتطورها الجنيني Embrionic Development :

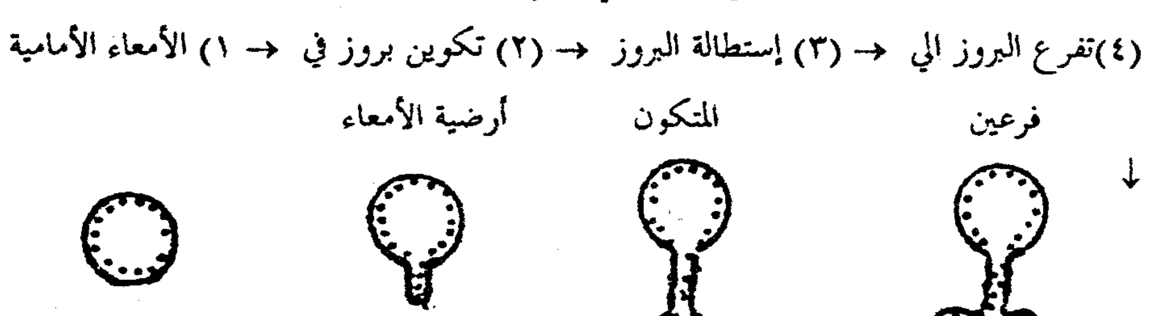
تنشأ الغدة الدرقية في المراحل الجنينية الأولي نتيجة حدوث بروز خارجي في أرضية الأمعاء الأمامية من الجيوب البلعومية الأولي والثانية يعرف بالردب أو الجيب الدرقي Thyroid diverticulum . يستمر هذا البروز بعد ذلك في النمو بطيئا حيث يتفرع الي فرعين

مع إستمراره في الإستطالة ليكون ما يعرف بالقناة الدرقية Thyroglossal ductوالـتي تتلاشـي تدريجيا أثناء الأطوار الجنينية المتقدمة ماعدا الجزء السفلي منها والذي يكون مع الفرعـــــين السابق تكوينهما بعد إنفصالهما من الأمعاء الأماميــة Fore gut فصـي الغـدة الدرقيـة اللـذان يستقران علي حانبي القصبة الهوائية يربطهما النسيج الضام الجنيني

وهو ما يصوره الشكل التخطيطي التالي .

(٤)تفرع البروز الي ← (٣) إستطالة البروز ← (٢) تكوين بروز في ← ١) الأمعاء الأمامية

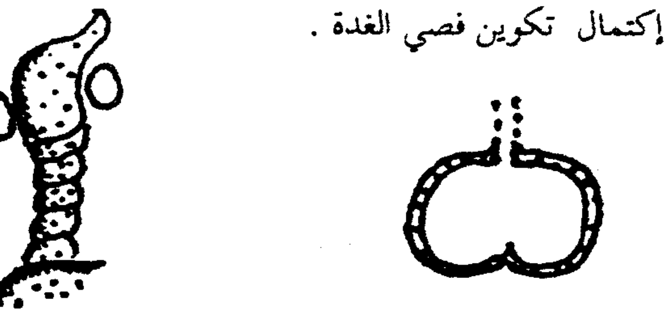
فرعين المتكون أرضية الأمعاء



(٥) إستمرار نمو الفرعين ← (٦) تلاشي البروز المتكون ← (٧) إستقرار فصي الغدة

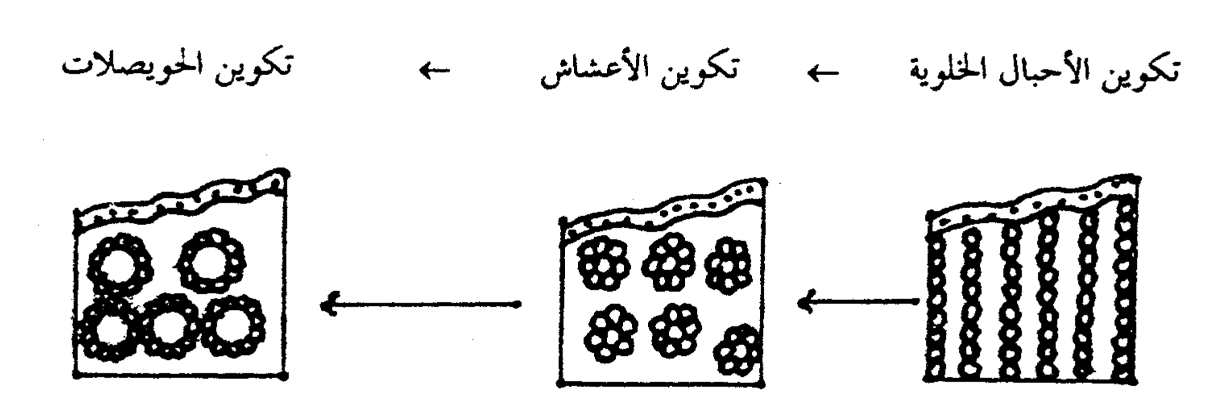
ما عدا الجزء السفلي منه مع علي حانبي القصبة الهوائية

إكتمال تكوين فصي الغدة .



وتتكون الحويصلات الغدية في الأطوار الجنينية المبكرة علي هيئة أحبال خلوية تتجمع بعد ذلك في بحاميع أو كتل أو أعشاش خلوية Cell nests or mass cells لتكون بها تجاويف داخلية تملأ بالمادة الغروية وتأخذ شكل الحويصلات الغدية .

ويمكن تصوير ذلك في الشكل التخطيطي التالي .



الإمـــداد الدموي للغدة الدرقية Blood Supply :

يتم الإمداد الدموي الشرياني للغدة عـن طريـق الشـرايين الدرقيـة Thyroid artries (TA) وهي الشريان الدرقي العلوي (STA) Superior Thyroid Artery والشـريان الدرقـي السفلي (ITA) Inferior Thyroid Artery وهمـا يتفرعـان مـن الشـريان السـباتي المشـترك (CCA) Common caroted artry الذي يتفرع بدوره من قوس الأورطي أو Aortic arch .

ويخرج الدم الوريدي من كل فص من فصوص الغدة عن طريق الاوردة الدرقية الثلاثة الاتية :

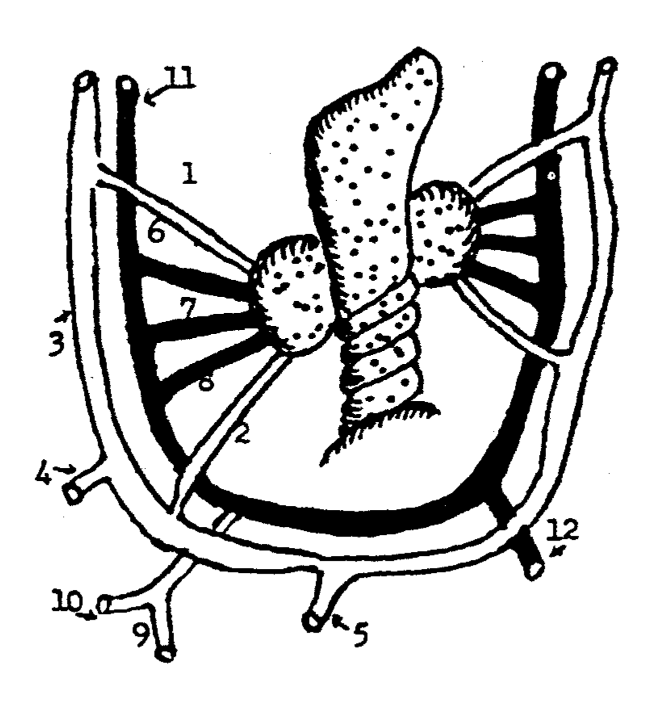
١) الوريد الدرقي العلوي Superior Thyroid Vein

٢) الوريد الدرقي الأوسط Middle Thyroid Vein

٣) الوريد الدرقي السفلي Inferior Thyroid Vein

وتصب كل هذه الأوردة الدرقية الثلاثة في الوريد الوداجي الداخلي Internal Jugular Vein

ويمكن تصوير الإمداد الدموي للغدة الدرقية تخطيطيا كما يلي :



1)Anterior Thyroid Artery 2) Posterior Thyroid Arter 3) Common Caroted Artery 4) Sub-Clavian artery 5)Aortic Arch 6) Anterior Thyroid Vein 7)MiddleThyroid Vein 8)Posterior Thyroid Vein 9)Internal jugular vein10) Sub-clavian vein 11) Anterior vena cava 12) Innomenate vein.

الإمداد العصبـــــــــي للغدة :

إن معظـم الألياف العصبيـة الـتي تمتـد إلي الغـدة الدرقيـة مـن ا لنـوع الســمبثاوي الغيرمغمد والمعروف بإسم Sympathatic post ganglionic non mylinated nerve fi-bres والتي تنشأ من العقد العنقية العلويـــة Superior cervical ganglia والـتي تدخـل الغدة مع الأوعية الدموية . وقليل منها يأخذ شكل الشبكة وتحيط بالحويصلات إحاطة تامة .

هرمونـــــات الدرقيـــــة

Thyroid Hormones

تلعب الغدة الدرقية وإنتاجاتها الهرمونية دورا لا غني عنه في التأثير علي العديد من التفاعلات البيوكيميائية علي مستوي الأنسجة الطرفية التي تنظم في مجملها معدل التمثيل الغذائي القاعدي The Basal Metabolic Rate (BMR)للجسم .وتعتبر العضلات الهيكلية وعضلات القلب والكبد والكلي من الأنسجة الأساسية المستهدفة لفعل هرمونات الغدة الدرقية

ويعرف معدل التمثيل الغذائي القاعدي بأنه كمية الطاقة المقاسة والتي ينتجها الجسم بعد تمام إمتصاص الغذاء من الأمعاء . وهو يتناسب مع كل من كمية الأكسوجين المستخدمة والمساحة السطحية للجسم (حجم أو مسطح الجسم) ويعبر عنها بوحدات القياس كالوري لكل متر مربع من مساحة سطح الجسم في الساعة أو اليوم . ويرمز لكل ١٠٠٠ كالوري بالكيلوكالوري . ويختلف ال (BMR) بإختلاف الجنس والعمر ومعدل نشاط الغدة الدرقية كما يتضح من الجدول التالي الذي يوضح قياسات ال (BMR) في الإنسان :

الجنس ودرجة نشاط الغدة الدرقية	مستوي ال BMR
رجل طبيعي الغدة الدرقية Euthyroid male	٤٠:٣٠ كيلوكالوري لكل متر مربع ساعة
إمرأة طبيعية الغدة الدرقيه Euthyroid female	أقل من الرجل بمقدار ٦ : ١٠ ٪
نقص نشاط الغدة الدرقية Hypothyroid	٢٥:٢٠ كيلوكالوري لكل متر مربع ساعة
فرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroid	٦٥:٦٠ كيلوكالوري لكل متر مربع ساعة

ويعتبر كل من الثيروكسين (T4) والثيرونين ثلاثي اليود (T3) Triiodothyronine هرمونات الدرقية الأساسية . والتي تحتوي علي أربعة أو ثلاثة ذرات من اليود علي التوالي . وعليه فيعتمد النشاط الطبيعي للغدة الدرقية علي توفر كمية كافية من اليود في الغذاء . ويعاني الفرد من إنخفاض أو نقص معدل اليود الغذائي حيث يصاب بالجوايتر المتوطن Endemic goiter وهو تضخم مستمر في الغدة الدرقية ويحدث ذلك في الإنسان إذا قل معدل اليود في الغذاء عن ٢٠:٥٠ ميكروجرام في اليوم ، ويمكن علاج هذه الحالة بتناول اليود علي صورة يوديد البوتاسيوم علي فترات كل ٦ شهور .

وتحتوي الغدة الدرقية علي نسبة عالية من اليود علي صورة متحدة مع البروتين سواء أكان ذلك داخل الحويصلات الغدية نفسها أو في المادة الغروية الموجودة في الفراغ الحويصلي ويسمي البروتين الموجود في المادة الغروية في الفراغ الحويصلي بالثيروجلوبيولين Thyroglobulin وهو البروتين الرئيسي الموجود بالغدة. وبإتحاده مع اليود يكون أيودو ثيروجلوبيولين Iodothyroglobulin وهو مركب يحتوي علاوة علي الأحماض الأمينية المحتوية علي اليود علي كربوهيدرات علي صورة هكسوز أمين يصل نسبته الي ١٠٪. ويختلف وزنه الجزيئي بإختلاف الحيوانات حيث يتراوح ما بين ٦٠٠ر٠٠٠ إلي ٧٠٠ر٠٠٠ . ويحتوي الثيروجلوبيولين علي العديد من الأحماض الأمينية مثل الهستدين Histidin والفينايل ألانين Phenylalanin واللايسين Lysine والأرجنين Arginine والتيروزين Tyrosine والتريتوفان Tryptophane والليوسين Leusine والمثيونين Methionine والألانين Alanine والجلايسين Glycine والسيستين Cystine والفالين Valine فضلا علي إحتواؤه علي مشتقات من ثلاثة أحماض أمينية هي : L - tyrosine , L - thyronine , L - histidine .

ويخزن الثيروجلوبيولين في الغدة ولا يخرج منها إلي الدم إلا في صورة هرمون وذلك بعد تحلله بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتينات Proteolytic enzymes ويتم تحليل جزيئات

الثيروجلوبيولين داخل الحويصلات الغدية تحت تأثير إنزيم البروتياز Protease الذي يفرز من الخلايا الطلائية المبطنة للحويصلات الغدية ويمر إلي السائل الغروي . وينتج عن تحلل الثيروجلوبيولين عديد من المركبات التيروزينية المحتوية علي اليود والمسماه Iodinated Tyro-syl والتي تشمل Mono and Di - iodotyrosine (MIT) and (DIT) .

ويعتبر تحلل الثيروجلوبيولين الموجود داخل الحويصلات الغدية من أهم الشروط الواجب توفرها لتكوين وإفراز هرمونات الدرقية . ولقد أصبح من الثابت الآن تحلل الثيروجلوبيولين بعد دخول السائل الغروي داخل الخلية الحويصلية وهو ما يحدث نتيجة لعملية ا لتخلاق الخلوي أو الإفراز الداخلي Endocytosis ويدخل الثيروجلوبيولين داخل الخلايا الحويصلية عن طريق طريق بروزات علي هيئة أقدام كاذبة من غشاء الخلية المواجه لفراغ الحويصلة والتي تعمل علي دخول قطرات السائل الغروي داخل الخلية عن طريق إعادة الإمتصاص الإلتهامي phagocytic reabsorption كما يتم دخول جزء من الغرويات داخل الخلايا الحويصلية عن طريق ما يعرف بالإمتصاص الخلوي الدقيق micropinocytosis إلا أنه يوجد إحتمال كبير في أن يلعب الإمتصاص الخلوي الدقيق الدور الأساسي في عملية دخول الغرويات داخل الخلايا الحويصلية وبالتالي في تكوين وإفراز هرمونات الدرقية وذلك تحت ظروف الراحة . كما يوجد إحتمال لإحتواء خلايا الحويصلات الغدية علي أنيبيات دقيقة جدا لها علاقة بدخول الحبيبات الغروية داخل تلك الخلايا. ولقد لوحظ أن تعطيل تكوين تلك الأنيبيات عن طريق المعاملة بالكولشيسين Colchicine يؤدي إلي تعطل تكوين وإفراز هرمونات الغدة الدرقية من خلايا الحويصلات الغدية . هذا وعادة ما يشاهد الليزوسومات Lysosomes مرتبطة إرتباطا وثيقا بالقطرات الغروية الممتصة داخل الخلايا الحويصلية مما يدعو إلي الإعتقاد في أن لها دورا في تكوين هرمونات الغدة الدرقية من الثيروجلوبيولين .

تركيب هرمونات الغدة الدرقية :

تقوم الغدة الدرقية في الثدييات بالتخليق الحيوي وتخزين وإفراز نوعين من المركبات الهرمونية هي الثيروكسين أو الثيرونين رباعي اليود L - 3,5,3´,5´ tetraiodothyronine (T_4) وا لثيرونين ثلاثي ا ليود L - 3,5,3´ triiodothyronine (T_3) ويعتبر الثيرونين thyronine الحمض الأميني الأساسي لتكوين سلسلة أيودية iodinated series لهرمونات الدرقية النشطة. والثيرونين عبارة عن 4 - (4´- hydroxyphenoxy) - L - phenylalanine .

والشكل الآتي يوضح تركيب الثيروكسين رقمت فيه ذرات الكربون المكونة للحلقتين العطريتين Aromatic rings الداخلة في تركيبه كما بينا في الشكل تركيب الثيرونين ثلاثي اليود triiodothyronine ومشابهات تلك المركبات الهرمونية وطلائعها .

A

Thyroxine (T_4)

B

proximal conformer

distal conformer

Triiodothyronine (T_3)

C

Monoiodotyrosine (MIT)

Diiodotyrosine (DIT)

3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (L-thyroxine) (T_4)

3,5,3'-Triiodothyronine (T_3)

3,3'-Diiodothyronine

3,3',5-Triiodothyronine-reverse-T_3

Tetraiodothyropropionic acid

Tetraiodothyropyruvic acid

Tetraiodothyroacetic acid (TETRAC)

Tetraiodothyroformic acid

مشابهات هرمون الدرقية :

لقد إظهرت الدراسات المكثفة عن العلاقة التركيبية والوظيفية لهرمونات الدرقية علي وحوب إحتواء المركبات ذات النشاط الهرموني المشابه لهرمونات الدرقية علي لب مركزي محب للشحم Central lipophilic core يحتوي علي مقدار من البدائل علي ذرات الكربون أرقام ٣ ، ٥ ، ٣´ ، ٥´ علي إلا تكون بالضرورة ذرات يود ومجموعتين أنيونينية anionic groups عند الطرف البعيد من الجزئ. وعليه يمكن حدوث تحور شديد في التركيب الجزيئي لهرمونات الدرقية دون حدوث فقدكبير في النشاط البيولوجي لها . فيمكن مثلا إحلال البروم أو الفلور أو النترات محل اليود علي ذرات الكربون أرقام ٣ ، ٥ ، ٣´ ، ٥´ مع فقد بسيط في النشاط البيولوجي كما يمكن إستبدال سلسلة الألانين الجانبية alanine side chain إما بمجموعة فورمات formate أو خلات acetate أو بروبيونات propionate أو بيروفات pyruvate مع حدوث بعض الإنخفاض في النشاط البيولوجي دون تمام فقد هذا النشاط . ويمكن أيضا إستبدال الرابطة الإثيرية Ether Link الموجودة بين الحلقتين الفينوليتين two phenolic rings برابطة كبريتية أو ميثيلين وبالتالي تظهر مشابهات كثيرة لهرمونات الدرقية أوردنا بعضها في الرسم السابق .

وتتمتع المركبات ذات النشاط الدرقي والتي لا تحتوي علي أي بديل علي ذرة الكربون رقم (5´) بدرجة عالية من النشاط الحيوي أكثر من تلك التي تحتوي علي أي من البدائل المذكورة علي هذا الموقع . وعليه فيكون ال (T_3) أكثر نشاطا من الناحية البيولوجية من ال (T_4) بمقدار ٥ : ٨ مرات . كما تكون المركبات ثنائية أو ثلاثية البدائل والتي ينقصها وحود واحد أو إثنين من تلك البدائل علي ذرات الكربون ٣ أو ٥ الموجودة علي الحلقة الأولي من الجزئ ذات نشاط هرموني ضعيف أو غير محسوس .

ويوجد ال (T_3) بصوره المختلفة بتركيزات منخفضة في الغدة الدرقية أو في الدم

حيث يتكون نتيجة نزع ذرة يود من الثيروكسين (T4) .

وللبدائل المحتوية علي حمض الخليك والمشتقة من ال (T3) أو ال (T4) والمعروفة بإسم (TRIAC or TETRAC) أي Tri or Tetra - iodothyroacetic acid أهمية فسيولوجية حيث أنها تتكون نتيجة نزع مجموعة الأمين deamination ومجموعة الكربوكسيل decarboxylation من المركبات الأساسية (T4) أو (T3) .

هذا ونلخص في الجدول التالي التاثيرات البيولوجية لبعض مشابهات الثيروكسين :

Compound	Percentage of thyroxine-like activity			Comments
	Goiter prevention	Calorigenic	Other	
Iodinated thyronines				
L-Thyroxine	100	100		
3,5,3'-Triiodo-L-thyronine	500–800	300–500		
3,3',5'-Triiodo-L-thyronine	<1	<1		
3,3'-Diiodo-DL-thyronine	<1	<3		
3-Iodo-DL-thyronine	<2	<2		
3' or 5' position phenolic ring substituents				
3',5'-Dibromo-3,5-diiodothyronine	7–10			
3'-Bromo-3,5-diiodothyronine	130–200			
3',5'-Dichloro-3,5-diiodo-L-thyronine	15–27			
3'-Chloro-3,5-diiodo-L-thyronine	27			
3 or 5 position phenolic ring substituents				
3,5-Dibromo-3',5'-diiodo-DL-thyronine		12		
3,5-Dichloro-3',5'-diiodo-DL-thyronine		0.2		
Side chain alterations				
3,5,3',5'-Tetraiodothyroacetic acid	57	10–15		
3,5,3',5'-Tetraiodothyropyruvic acid	75	10–20		
4'-Phenolic hydroxyl substituents				
O-Methyl-DL-thyroxine		50	5	In myxedema patients
Altered ether linkage				
Thyroxine sulfur analog			>10	In myxedema patients
3,5-Diiodo-4-(3',5'-diiodo-4'-hydroxy-phenyl)-DL-phenylalanine			<0.3	Rat heart rate

تمثيل اليوديـــــد : Iodide Metabolism :

يعتمد تخليق هرمونات الدرقية علي الإمداد المستمر من اليود في الغذاء حيث يوجد حوالي ٩٠ : ٩٥ ٪ من يود الجسم في الغدة الدرقية . يمتص اليود (iodine) عن طريق الأمعاء بعد إختزالة إلي يوديد . ينتقل اليوديد الغير عضوي inorganic iodide بعد ذلك في الدم بواسطة مجموعة من بروتينات البلازما . فبينما يبلغ اليوديد الكلي في بلازما الدم ٨ : ١٥ ميكروجرام / ١٠٠ ملليلتر تكون الكمية منه المرتبطة بالبروتين حوالي ٦ : ٨ ميكروجرام / ملليلتر . يمر اليود بعد دخوله إلي الغدة الدرقية بسلسلة من الخطوات التمثيلية إلي أن يدخل في تكوين هرمونات الغدة الدرقية ويمكن تلخيص تلك الخطوات فيما يلي :

١) يدخل اليوديد إلي الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية عن طريق الإنتقال النشط أو الفعال Active transport .

٢) يتحد اليود بالتيروزيل Tyrosyl الموجود في بروتين الثيروجلوبيولين مكونا Iodotyrosine

٣) تنتقل ال Iodoturosines وتتحد داخل الثيروجلوبيولين لتكون ال (T_3) وال (T_4) .

٤) يتحلل الثيروجلوبيولين مع إستمرار إفراز ال (T_3) وال (T_4) علي صورة Iodotyrosines وال Iodothyronines حرة .

٥) يتم إستخدام اليود الناتج من نزع اليود من مركبات ال Iodotyrosines داخل خلايا الحويصلات الغدية في الغدة الدرقية في تكوين وتخليق الهرمونات مرة أخري .

أنتقـــال اليـــــود Iodide Transport :

ينتقل اليود من الدم خلال الغشاء القاعدي لخلايا الحويصلات الغدية بواسطة الإنتقال النشط أو الفعال Active Transport وتبلغ الكميات النسبية لليود في الدرقية بالنسبة للسيرم أو البلازما وهو ما يعبر عنه بالنسبة (T : S) أو ال (T : P) حيث ترمز ال (T) إلي ال Thyroid وال (S) إلي السيرم وال (P) إلي البلازما حوالي ٢٠ – ٣٠ : ١ تحت



الظروف الطبيعية وتصل إلي ٣٠٠ : ١ تحت ظروف نقص اليود في الغذاء . ويتم إنتقال اليود وتركيزه في الخلايا ضد التدرج الكهربي أو الكيميائي .وتلعب كل من أيونات الصوديوم أو البوتاسيوم وال ATPase دورا هاما في هذا الإنتقال ويحدث نفس النوع من الإنتقال لليود في خلايا الغدد الثديةوالغدد اللعابيةوالخلايا الجداريةللغشاء المخاطي المعدي والمشيمة .

ويعتبر هرمون الثيروتروبين (Thyrotropin) أو ال (TSH) المفرز من النخامية الغدية أهم عامل فسيولوجي مؤثر علي معدل دخول اليود إلي خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية كما ينبه ال cAMP معدل دخول اليود إلي تلك الخلايا .

ويعتقد أنه بمجرد دخول اليود إلي خلايا الحويصلات الغدية للدرقية فإن نسبة منه تتحرك عبر تلك الخلايا وتخزن في فراغ الحويصلة الغدية مع المواد الغروية الموجودة في هذا الفراغ . إلا أنه لم يمكن حتي الآن تمييز أو تحديد أي نوع من البروتين المرتبط باليود في الجزء الغروي من محتوي فراغ الحويصلة الغدية .

ميكانيكية التأيـــــد Mechanism of Iodination :

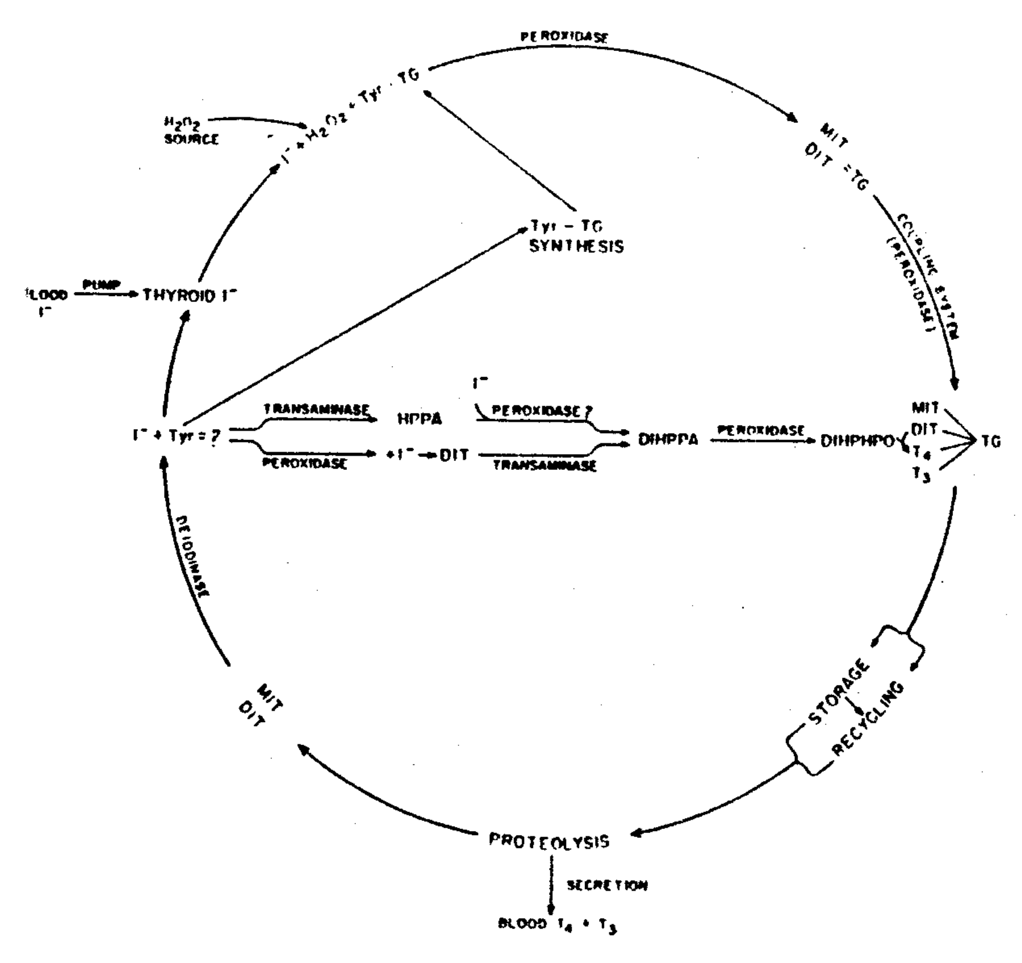
يتم أكسدة اليودور Iodide بعد دخوله إلي خلية الحويصلة الغدية وقبل أن يتحول إلي الصورة العضوية Organification حيث ينفرد الكترونان كما يتضح من المعادلة الآتية :

$$2I \longrightarrow I_2 + 2e^-$$

ويعتبر كل من ال O_2 وال H_2O_2 من المركبات الجيدة لإستقبال الإلكترونات الناتجة من أكسدة اليودور iodide إلي يود iodine عند PH_7 وهناك من الدلائل القوية ما يؤكد أن لإنزيم البيروكيداز Peroxidase الموجود في خلايا الحويصلات الغدية للدرقية دورا رئيسيا في عملية أكسدة اليودور إلي يود داخل الخلية .

ويمثل الشكل التالي طرق تمثيل اليودور iodide بواسطة الغدة الدرقية حيث يبين الرسم أكسدة اليودور الموجود في الغدة الدرقية بكفاءة عالية بواسطة ال H_2O_2 في وجود

إنزيم البيروكسيداز ثم إرتباطه إنزيميا بالتيروزيل (Tyrosyl) الموجود في الثيروجلوبيولين وهو ما يعبر عنه في الشكل بال (Tyr. TG) وقد يحدث هذا الإرتباط بفعل إنزيم البيروكسيداز داخل جزيئ الثيروجلوبيولين **intramolecular** أو بين الجزيئات **intermolecular** ففي الحالة الأولي قد يحفز البيروكسيداز تفاعل الإرتباط داخل جزيئ الثيروجلوبيولين . أما في الحالة الثانية فتحدث سلسلة من الخطوات ينتج عنها مركبات وسطية حرة مثل الـ *p* - hydroxyphenylpyrovic acid (HPPA) وال diiodo- *p* - hydroxyphenylpyrovic والذي يرمز والذي يرمز له إختصارا بال (DIHPPA) وقد يودي الأخير إلي تكوين مركب ال (DIHPHPO) وهو عبارة عن مشتق بيروكسيد مائي(hydroperoxide) للمركب (DIHPPA) حيث يتفاعل مع جزيئ ال (DIT) diiodotyrosine في الثيروجلوبيولين لتخليق الثيروكسين (T_4) نتيجة لعملية الإتحاد بين الجزيئات .



وعموما يشترك إنزيم البيروكسيداز في الغدة الدرقية إشتراكا وثيقا في عملية إرتباط اليود علي حمض التيروزين الموجود في الثيروجلوبيولين . وعلي الرغم من كون ميكانيكية هذا الفعل غير معروفة حتي الآن إلا أن هناك ثلاثة إحتمالات لحدوث هذا التفاعل نوردها إختصارا فيما يلي

١) **Enzyme - bound iodinium (E - I+)**

وتشمل هذا النظام من التفاعل أكسدة اليودور (I^-) إلي أيودينيوم (I+) Iodinium وذلك بفقد الكترونين نتيجة لفعل االبيروكسيداز المحفز . ثم يتحد اليود الناتج (I+) مع حمض التيروزين الموجود ضمن مكونات الثيروجلوبيولين . ويعمل الإنزيم في هذا التفاعل كبيروكسيداز أولا ثم كأيوديناز iodinase ويوضح هذا النظام النشاط المضاد للدرقية لبعض العقاقير مثل الثيوراسيل thiouracil والثيوريا thiourea . وهو ما سنتناوله في حينه .

$$O^- \text{-}C_6H_4\text{-}R \;\; , \;\; I^- \xrightarrow{-2e^-} I^+$$

$$\text{(cyclohexadienone carbanion, H, R)} + I^+ \longrightarrow \text{(iodo-cyclohexadienone, H, R)} \longrightarrow \text{(OH, I, R)}\ (MIT)$$

٢) **تكوين يود جزيئي Formation of Molecular Iodine :**

وفي هذا النظام من التفاعل يقوم البيروكسيداز بتكوين اليود الذي يؤثر بعد ذلك علي إتحاده بالتيروزين الموجود ضمن مكونات الثيروجلوبيولين وهو ما يوضحه التفاعل التالي:

$$I_3^- \rightleftharpoons I_2 + I^- \quad (1)$$

(2)

(3)

(4)

٣) Enzyme - bound Radical (E - I°) as Iodinating Species :

ويفترض في هذا النظام وجود موضعين نشطين في إنزيم البيروكسيداز الأول يؤكسد اليود (I ° ---- I^-) والثاني يؤكسد التيروزيل (Tyrosyl radical --- Tyrosyl) ثـم يتكون بعد ذلك الأيودوتيروزين (iodotyrosine) وهوما يوضحه التفاعلات الآتية :

$-1e^-$ $-1e^-$ I^- I°

(MIT)

هذا ولم يعرف حتي الآن طريقة التمثيل الغذائي التي تتم بمقتضاها تكوين فوق أكسيد الايدروجين في خلايا الحويصلات الغدية للدرقية .إلا أنه أمكن تحديد عوامل كثيرة تؤثر علي تثبيط أول تفاعل يودي يودي إلي تكوين التيروزين أحادي اليود Monoiodotyrosine (MIT)

وينبه إستمرار الحقن بهرمون ال (TSH) معدل دخول اليود إلي الغدة الدرقية كما يؤدي الزيادة الحادة لهذا الهرمون إلي زيادة كمية فوق أكسيد الإيدروجين (H_2O_2) دون زيادة مصاحبة لها من إنتقال اليود داخل الغدة الدرقية . ويعتبر الإمداد اليودي عن طريق الغذاء هو واحد من أهم العوامل الفسيولوجية المنظمة لتكوين التيروزين أحادي اليود (MIT) . ففي حالة غياب الإمداد اليودي عن طريق الغذاء تزداد النسبة بين الأيودوتيروزين / الأيودوثيرونين iodotyrosine / iodothyronine كما تزداد النسبة بين التيروزين أحادي اليود / الثيرونين ثنائي اليود MIT / DIT .

ولقد لوحظ أن زيادة اليودور (iodide) يؤدي الي تثبيط تأيدن (iodination) الثيروجلوبيولين وهو ما يسمي بتاثير وولف شيكوف (Wolff - Chaikoff effect) وقد يعزي ذلك إلي حدوث نوع من التأقلم علي إنتقال اليودور إلي داخل خلايا الحويصلات الغدية للدرقية يودي إلي إنخفاض معدل التأيدن داخل الخلايا .

تكوين الأيودوثيرونين Iodothyronine Formation :

لقد أظهرت نتائج البحوث الحديثة علي حدوث تأيدن للتيروزيل Tyrosyl iodination بجوار الغشاء القمي لخلايا الحويصلات الغدية للدرقية وعند سطح الإنفصال الغروي Colloid interface كما أظهرت دلائل واضحة علي وجود إنزيم البيروكسيداز في المحتوي الغروي للخلية . ويبدو أنه يتم حدوث التأيدن قرب سطح الانفصال الغروي وعند التركيب القدمي الكاذب للخلية الممتد داخل فراغ الحويصلة الغدية المملوء بالمحتوي الغروي .

ويزداد معدل تكوين كل من MIT - DIT - T_3 and T_4 عند تأيدن الثيروجلوبيولين سواء أكان عن طريق تفاعلات إنزيمية أو كيميائية.وتزداد النسبة DIT / MIT وكذا النسبة بين T_4 / T_3 والنسبة بين (DIT + MIT) / (T_4 + T_3) ويعتبر الثيروجلوبن

أصلح المواد للتأيدن إلا أن لكل من سيرم الأبقار والكازين والفيبرينوجين والليزوزيم القابلية للتأيدن . ويحدث ازدواج ثانوي Secondary coupling بعد تكوين الأيودوتيروزين iodotyrosine سواء أكان أحادي (MIT) أو ثنائي (DIT) يكون من نتيجته تكوين الأيودوثيرونين iodotyronine سواء أكان ثلاثي اليود (T_3) triiodothyronine أو رباعي (T4 or Thyroxine) tetraiodothyronin وذلك عن طريق رابطة تساهمية covalently bond ويصاحب الازدواج بين (MIT) و (DIT) إنفصال وفقد السلسلة الجانبية إما علي هيئة dehydroalanine أو بيروفات والتي يجب التخلص منها نتيجة لحدوث هذا الإزدواج . ويتم الإزدواج المكون للأيودوثيرونين بطريقتين هما :

١) الإزدواج داخل الجزيئات Intramolecular coupling .

٢) الإزدواج بين الجزيئات Intermolecular coupling .

أولا : الإزدواج داخل الجزيئات :

هناك الكثير من الدلائل ما يدعو إلي إفتراض تكوين الثيروكسين (T_4) عن طريق إعادة الترتيب داخل جزيئات التيروزيل ثنائي اليود DIT) . ويمثل التفاعلات الآتية طريقة حدوث هذا الإزدواج .

ويمكن تحفيز التفاعل بواسطة إنزيم البيروكسيداز واليود أو اليودور حيث يحدث نوع من التأكسد يودي إلي تكوين أيونات موجبة أو شق حر من iodotyrosyl تتحد معا لتكوين الأيودوثيرونين iodothyronine .ويوجد صورتين أساسيتين مرتبطة بهذا النوع من الإزدواج .

١) تكوين شقين التيروزين ثنائي اليود two DIT radicals داخل قالب البروتين Protein Matrix وذلك كنتيجة لفعل إنزيم البيروكسيداز .

٢) يزدوج بعد ذلك شقين من ال (DIT) أو واحد من ال DIT مع آخر MIT كوينول إيثر quinol ether (داخل الثيروجلوبيولين أيضا) حيث ينشق (split) لتكوين إما سيرين serine أو ديهيدروألانين dehydroalanine .

هذا وينتج عن إزدواج شقي ال (DIT) الثيروكسين أو ال T_4 كما ينتج ال T_3 من إزدواج شق من DIT مع آخر MIT .

ثانيا : الإزدواج بين الجزيئات :

يحدث هذا النوع عند إزدواج شقين من مشابه ال DIT والمعروف بإسم (DIHPPA) 3, 5 - diiodo - 4 - hydroxyphenylpyrovic acid لتكوين الثيروكسين (T_4) ويتكون ال (DIHPPA) من ال (DIT) الحر نتيجة لتفاعل يحدث بواسطة إنزيم التيروزين أمينوتراسفيريز Tyrosine Aminotransferase ويحدث هذا النوع من الإزدواج نتيجة لتحويل ال (DIHPPA) إلي صورته الإينولية enol form والتي تتأكسد بواسطة ال H_2O_2 وإنزيم البيروكسيداز إلي صورة ال hydroperoxide يتزاوج ذاتيا مع ال DIT لتكوين ال T_4

من كل ما تقدم يمكن - فيما يلي - تبسيط وتلخيص طريقة **التخليق الحيوي لهرمونات الدرقية** علي النحو التالي :

يتم تكوين هرمونات الغدة الدرقية (T_3 and T_4) نتيجة لتحول اليود الموحود بالغدة من صورة الIodide الي صورة ال Iodine تحت تأثير إنزيم البيروكسيداز (Peroxidase).

تتحد ذرة واحدة من اليود المتكون بعد ذلك بالحمض الاميني التيروزين (Tyrosine) ليكون مركبا أحادي اليود من الحمض الأميني المذكـور يسـمي Monoiodotyrosine (MIT) الذي يتحد مع ذرة يود أخري مكونا مركبا ثنائي اليود مـن الحمـض الأميـني المذكـور يعـرف بإسم Diiodotyrosine (DIT) .

يتحد جزيئ من ال (MIT) مع جزيئ من ال (DIT) مكونا مركبـا ثلاثـي اليـود من الحمض الأميني الثيرونين (Thyronine) يعرف بإسم Triiodothyronine (T_3) . بعـد فقد سلسلة ال α - aminopropionic acid الجانبية .

أما إذا إتحد جزيئين من ال (DIT) مع فقد سلسلة ال α - aminopropionic acid الجانبية فإنه يتكون نتيجة لذلك مركبا رباعي اليود من الحمض الأميني الثيرونين يعـرف بإسـم Tetraiodothyronine (T_4) وهو هرمون الدرقيـة المعـروف بإسـم الثيروكسـين (Thyroxine)

ونورد فيمـا يلـي شـكلا يوضـح تفـاعلات اليـود وإتحـاده لتكويـن ال (MIT) and (DIT) ثم إتحاد جزيئين من ال (DIT) لتكوين الثيروكسين (T_4) .

Blood iodide (I^-) $\xrightarrow[\text{active transport}]{\text{trapped}}$ Thyroidal I^- $\xrightarrow[\text{peroxidase or catalase-like}]{\text{iodine oxidizing system}}$ $I_2 + 2e^-$ + HO–C₆H₄–CH₂–CH(NH₂)–COOH ⟶

Tyrosine

Monoiodotyrosine MIT $\xrightarrow{+I_2}$ Diiodotyrosine DIT

DIT (minus alpha aminopropionic acid) + DIT (minus H) ⟶

Thyroxin T_4

أما الشكل التالي فيمثل مختلف تفاعلات اليود لتكوين كل من (DIT) - (MIT) ثم إحتمالات تكوين كل من (T3) and (T4) ثم تمثيل الثيروكسين وتكوين ال (triac) .

phenylalanine → tyrosine

tyrosine —oxidation→ DOPA (dihydroxyphenylalanine)

DOPA —decarboxylation→ dopamine

dopamine —oxidation→ noradrenaline

noradrenaline —methylation*→ adrenaline

noradrenaline —methylation→ 3-methoxy-4-hydroxy derivative —monoamine oxidase→ aldehyde

adrenaline —methylation→ 3-methoxy-4-hydroxy derivative —monoamine oxidase→ aldehyde

aldehyde —aldehyde oxidase→ 3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid

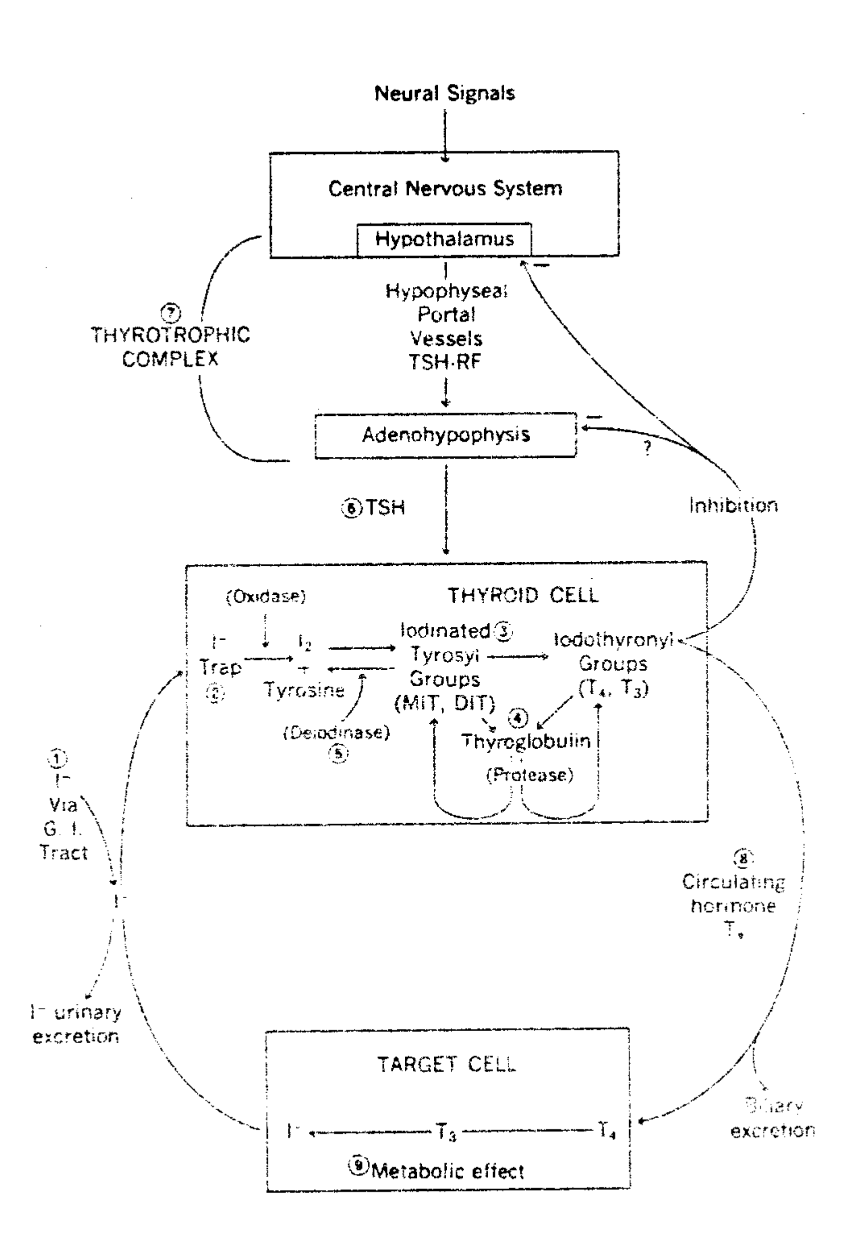
ميكانيكية تنظيم إفراز هرمونات الدرقية :

تقع جميع التفاعلات الإنزيمية التي تنظم معدل إمتصاص الغدة الدرقية لليود ودخول اليود الممتص في مختلف التفاعلات لتكوين هرمونات الدرقية تحت التأثير المنظم لهرمون النخامية الغدية المنبه للغدة الدرقية (TSH) **T**hyrotrophic **S**timulating **H**ormone فإذا إنخفض محتوي الدم من الثيروكسين لأي سبب من الأسباب فإن ذلك يودي إلي زيادة إفراز النخامية الغدية لهرمون ال (TSH) ليدفع الدرقية لإفراز كمية أزيد من الثيروكسين . كما تسبب زيادة إفراز هرمون الثيروكسين من الدرقية وإرتفاع درجة تركيزه في الدم إيقاف أو تقليل معدل إفراز ال (TSH) من النخامية الغدية فينخفض تبعا لذلك معدل إفراز الثيروكسين من الغدة الدرقية .

وينظم هرمون الهيبوثالاماس (TRH) **T**hyrotrophic **R**eleasing **H**ormone معدل إفراز ال (TSH) من خلايا ال Thyrotrophs الموجودة في النخامية الغدية . ويوجد من الدلائل ما يشير إلي أن الثيروكسين يزيد من معدل إفراز ال (TRH) في الحيوانات إلا أن أسباب هذه االظاهرة غير معروفة حتي الآن .كما أثبتت نتائج التجارب الأولية علي الحيوان أن منع تحول الثيروكسين إلي (T_3) يقلل من تأثير الأول علي تثبيط تأثير ال (TRH) علي إفراز ال (TSH) . ويوكد هذا علي ضرورة تحول الثيروكسين إلي (T_3) لإحداث التأثير المنظم للثيروكسين علي لغدة النخامية والهيبوثالاماس . ولم تزل طبيعة ميكانيكية تأثير ال (TSH) علي الغدة الدرقية غير موكد حتي الآن . إلا أنه يعتقد أن هذا التأثير يكون نتيجة لتأثيره علي تحويل الأدينوزين ثلاثي اليود (ATP) **A**dinosin **T**ri - **P**osphate إلي الأدينوزين أحادي الفوسفات (AMP) **A**dinosin **M**ono - **P**hosphate حيث ينظم الأخير فعل ال (TSH) علي الغدة الدرقية . وقد يرجع هذا التنظيم الغير معروف طبيعته حتي الآن إلي تأثير ال (AMP) المثبط علي ال Protein Kinase الذي يعمل علي فسفرة Phosphorilation

مجموعة البروتينات مما يساعد علي تنشيط أو تثبيط تأثيرها .

والشكل التالي يوضح دورة اليود والتنظيم الهرموني العصبي للغدة الدرقية .



وتعتبر الخطوات العديدة التي تحدث داخل الغدة الدرقية من إمتصاص اليودور (Iodide) وتمثيله وتفاعلات وإتحاده بالبروتينات داخل الخلية لتكوين الثيروجلوبيولين وإنحلالها لتكوين هرمونات الدرقية (T_3 and T_4)كنتيجة للتأثير المنبه لهرمون النخامية الغدية (TSH) يعتبر ذلك كله من العمليات المعقدة والمعتمدة علي التنظيم المتكامل لعمليات التمثيل الخلوي لخلايا الغدة الدرقية . ويوجد نوع من التوازن بين عمليات الأكسدة الفسفورية (٨٠٪) والتمثيل اللاهوائي للسيتوسول Cytosol anaerobic metabolism (٢٠٪) داخل خلايا الغدة . وينبه هرمون ال (TSH) كل العمليات التمثيلية لخلايا الغدة الدرقية كما يمكن له أن ينبه معدل تنفس الغدة الدرقية إلي أكثر من ١٠ : ٥٠ ٪ عن المعدل الطبيعي. هذا ويلزم تكثيف عمليات تمثيل الطاقة علي صورة (ATP) لتسهيل خطوات إنتقال اليودور ولعمليات التخليق الطبيعي للثيروجلوبيولين داخل خلايا الغدة الدرقية .

ويعتبر الثيروجلوبيولين الإحتياطي المخزن لهرمونات الغدة الدرقية داخل خلاياها . ويتعرض هذا النوع من البروتين إلي عمليات التحليل البروتيني داخل خلايا الغدة الدرقية . حيث ينتج عن ذلك تكوين الثيروكسين (T_4) وال (T_3) بالنسبة التي يوجد عليها في الثيروجلوبيولين. هذا ويظهر قدر معين من الثيروجلوبيولين في الدم تحت الظروف الطبيعية . وقد تؤدي عملية تحلل الثيروجلوبيولين إلي تكوين كمية من الأيودوتيروزين الحر . إلا أنه لا يترك خلايا الغدة الدرقية بل يدخل في عمليات نزع اليود deiodination مكونا التيروزين وينفرد اليود منه ولا يحدث ذلك لمركبات الأيودوثيرونين Iodothyronineمثل ال (T_3), (T_4)

ويعتبر هرمون (TSH) المنظم الأساسي لعمليات إفراز كل من (T_4) , (T_3) حيث يؤدي الحقن بهذا الهرمون إلي عملية التخلاق الخلوي endocytosis للثيروجلوبيولين من الغرويات الخلوية مما يؤدي إلي تنبيه إنحلالها وتكوين أو إنفراد هرمونات الدرقية منها .

ويمكن تقسيم تأثيرات ال (TSH) علي الغدة الدرقية إلي مجموعتين من التأثيرات :

الأولي : وتسمي بالتأثيرات السريعة :

حيث تظهر تأثيراتها خلال ثواني أو دقائق من بدء حقن ال (TSH) وتشمل :

١) تنشيط عملية الإفراز وارتبط اليود بالبروتينات داخل الخلايا الغدية وتكوين الأيودوثيرونين Iodothyronine .

٢) تنبيه عمليات التمثيل الخلوي والتي تشمل تنشيط التنفس وتمثيل البنتوفوسفات pento phosphate metabolism .

والثانية : وتسمي بالتأثيرات البطيئة :

وتحدث خلال ساعات أو أيام من بدء الحقن بال (TSH) وتشمل زيادة معدلات تكوين ال (RNA) و التخليق البروتيني وزيادة حجم خلايا الحويصلات الغدية . ولا توجد أي تأثيرات مثبطة لعمليات تكوين ال (RNA) أو التخليق البروتيني علي مختلف التأثيرات السريعة لهرمون ال (TSH).

ولقد أصبح من الثابت الآن أن معظم تأثيرات هرمون ال (TSH) علي الغدة الدرقية ما هي إلا تأثيرات ثانوية أو تابعة ناتجة من تنشيط ال (TSH) لما يسمي بال adenylate cyclase بخلايا الحويصلات الغدية للدرقية . ويوجد في بعض أجناس الحيوانات تأثيرات تنشيطية علي ال adenylate cyclase لكل من ال β - androgenic agent والكاتيكولامينات والبروستاجلاندينات .

وكما سبق أن ذكرنا فإن هرمون ال (TSH) عبارة عن بروتين يتكون من سلسلتين ببتيديتين α and β تختص السلسلة α بتنشيط ال adenylate cyclase بينما تختص السلسلة β بإعطاء الهرمون تأثيراته المتخصصة علي الغدة الدرقية .

ولتركيز أيونات الكالسيوم في خلايا الحويصلات الغدية تأثير واضح علي تنظيم عمليات التمثيل الغذائي في تلك الخلايا وإفراز كل من (T_4) , (T_3) حيث وجد أن للتغيرات الحادثة في تركيز أيونات الكالسيوم وتنشيط التأثير الكولينيرجي للسيراتونين activatiom (seratonin) Cholinergic للجوانيل سيكلاز Güanyl cyclase تأثيرات منظمة لنشاط ال adenyl cyclase .

تأثير منبه الدرقية طويل المفعول:

Long - Acting Thyroid Stimulator (LATS) :

يحتوي دم معظم الحيوانات ذات الغدة الدرقية المفرطة في نشاطها hyperthyroid علي مادة تعرف بمنبه الدرقية طويل المفعول (LATS) لها القدرة علي زيادة مدة تأثير هرمون ال (TSH) إلي ١٠ : ١٢ ساعة بدلا من ساعتين وبالتالي تزيد من مدة التأثير المنبه لهذا الهرمون علي الغدة الدرقية وبالتالي يزيد من معدل إفرازها لهرموناتها . وتتبع هذه المادة من الناحية الكيميائية بجموعة الجلوبيولينات المناعية immunoglobulins حيث تعتبر كجسم مضاد antibody يتكون نتيجة لإفراز أنتيجين antigen معين من خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية في أوقات خاصة . وعليه فيعتبر ال (LATS) من الناحية البيولوجية مكملا لمستقبلات ال (TSH) الموجودة علي جدر خلايا الحويصلات الغدية للدرقية .

وتختلف مادة ال (LATS) عن هرمون ال (TSH) في أن إنتاج وتكوين الأول لا يثبط بإرتفاع تركيز هرمونات الدرقية كما يحدث هرمون ال (TSH) وعليه فيمكن إعتبار إنتاج وتكوين ال (LATS) من الأمراض الفسيولوجية المؤدية إلي الإصابة بمرض جرافيز Graves' disease إو فرط نشاط الغدة الدرقية .

إعادة إستخدام اليود بواسطة الغدة الدرقية Iodine Utilization :

تبلغ النسبة الطبيعية من الأيودوتيروزينات (Iodotyrosines) : الأيودوثيرونينات (Iodothyronines) داخل الغدة الدرقية ٤ : ١ . ويعتقد أن حوالي ٢٥٪ من يودور Iodide

الدم ناتج من التيروزين . وعليه فتتساوي كمية المفرز من الأيودوتيروزين مع كمية المفقود من اليودور في الغدة الدرقية. ومما يجدر الإشارة اليه أن كمية اليودور المعاد إمتصاصه يوميا داخل الغدة الدرقية يساوي ٢ : ٣ مرات كميتة الجديدة الممتصة في الدم. ويحدث نزع اليود من التيروزين أحادي اليود الناتج من تحلل الثيروجلوبيولين ليعاد الإستفادة منه في تكوين هرمونات الدرقية بواسطة إنزيم الدي أيودناز (deiodinase) بينما لا يكون لهذا الإنزيم نفس المقدرة علي نزع اليود من مركبات الأيودوثيرونين (iodothyronine) .

التأثير الإغتذائي العكسي لـ (T_3) / (T_4) علي النخامية والهيبوثالاماس:

يعتبر التنظيم الفسيولوجي لإفراز هرمونات الدرقية علي درجة عالية من التعقيد حيث يشارك فيه بجانب هرمونات الغدة الدرقية نفسها كل من الهيبوثالاماس والنخامية والنشاط العصبي.فلقد أصبح من الثابت وجودتأثيرعصبي منظم للتمثيل الغذائي للغدةالدرقيةبالإضافة إلي التأثير الإغتذائي العكسي المشترك بين الدرقية والنخامية والهيبوثالاماس والمعروف بمسارالدرقية النخاميةالهيبوثالاماس الإغتذائي العكسي Thyroid-Pituitary -Hypothalamus feedback

ولقد أثبتت نتائج الأبحاث الحديثة قدرة النشاط العصبي السمبثاوي والجارسمبثاوي علي تنظيم التمثيل الغذائي في الدرقية ودرجة إستجابتها لتأثير هرمون ال (TSH) كما أثبتت وجود تأثيرات محدودة وواضحة لكل من الأسيتيل كولين والنورإبينفرين وربما البروستاجلاندين من النوع (E) علي تأثيرات وفعل ال (TSH).

ويتأثر مدي قدرة النخامية علي تنبيه الدرقية لإفراز هرموناتها بدرجة التوازن بين معدلات إستهلاك وإنحلال هرموني ال (T_3), (T_4) والتأثيرات الإغتذائية العكسية لكل من درجة تركيز هذه الهرمونات والتأثير المنبه أو المثبط لكل من النخامية والهيبوثالاماس . فيبلغ

معدل الإنحلال أو الإستهلاك اليومي للـ (T_4) في الإنسان مثلا حوالي ١٠٠ نانوجرام ، ٣٠ نانوجرام بالنسبة للـ (T_3) ويتم تعويض هذه الكميات بإفراز قدر جديد من هـذه الهرمونـات من الدرقية . وبالتالي فإننا نجد أنه عند إنخفاض مستويات ال (T_4), (T_3) تشعر الهيبوثالامـاس بهذا القدر من الإنخفـاض مما يـودي إلي تنبيـه النخاميةلإفراز هرمـون ال (TSH) الـذي يقـوم بدوره بتنبيه الدرقية لإفراز هرموناتها لتعويض ما تم إستهلاكه منها .

وليس لهرمونات الدرقية (T_4), (T_3) - علي مـا يـبدو - أي تأثـير إغتذائـي عكسـي علي الهيبوثالاماس بل يقتصر تأثير الهيبوثالاماس علي تنبيه النخامية لتكويـن وإفـراز هرمـون ال (TSH) عن طريق إفراز هرمون ال (TRH) **T**hyrotrophic **R**eleasing **H**ormone .

ويقع أساس تنظيم هرمونات الدرقية - علي مـا يـبدو - في خلايـا النخاميـة الغديـة المفرزة لهرمون ال (TSH) . وعليه فتتوقف كمية المفرز من هرمونات الدرقية علي درجة إفراز هرمون ال (TSH) من النخامية الغدية . ويتوقف كل ذلك علي درجة التـوازن بـين الإشـارة الموجبة (positive signal) للـ (TRH) والتأثـير الإغتذائـي العكسـي للثيروكسـين علـي النخامية الغدية والذي يحدد الكمية المفرزة من هرمون ال (TSH) وعليه فتعتبرمعدلات تمثيـل الثيروكسين - وليس درجة تركيزه في الدم - هي الأساس في تنظيم أو تحديد كمية المفـرز مـن ال (TSH) من خلايا النخامية الغدية . وعلي الجانب الآخر يتفاعل هرمون ال (TRH) مـن الهيبوثالاماس والذي ينتقل إلي النخامية الغدية عن طريق الأوعية الدموية النخامية البابية مـع المستقبلات الخاصة به علي جدر خلايا النخامية ليودي ذلك إلي تنشيط ال adenyl cyclase الذي يزيد من كمية ال cAMP داخل تلك الخلايا فتزيد نتيجة لذلك معدلات تخليق وإفـراز هرمون ال (TSH) . وعليه فتعمل تأثيرات ال (TRH) وهرمونات الدرقيـة في تـوازن غايـة في الدقة حيث تؤثر الزيادة في أحدهما علي فعل الآخر .

إنتقال هرمونات الدرقية خلال الدورة الدموية الجهازية :

Systimic Transport of Thyroid Hormones :

تينتقل القدر الأكبر من الثيروكسين في تيار الدم علي صورة مرتبطة بالبروتينات (bound to proteins) علي ثلاثة صور هي :

١) الثيروكسين المتحد مع الجلوبيولين Thyroxin binding globulin (TBG) 70 : 75%

٢) الثيروكسين المتحدمع طليع الألبيومين Thyroxin binding prealbumin(TBPA)15:20 %

٣) الثيروكسين المتحد مع الألبيومين Thyroxine binding albumin (TBA) 5 : 10 %

أما هرمون ال (T_3) فينتقل في تيار الدم علي صورتين فقط هما :

١) الصورة المتحدة مع الجلوبين (TBG) بنسبة ٧٠ : ٧٥ ٪

٢) الصورة المتحدة مع الألبيومين (TBA) بنسبة ٢٥ : ٣٠ ٪

فليس للـ (T_3) أي قابلية للإنتقال متحدا مع طليع الالبيومين (TBPA) .

ويسبب الحمل إرتفاعا ملحوظا في درجة نشاط الغدة الدرقية الفسيولوجي للإناث . فيتضاعف تركيز ال (TBG) في الدم عند إرتفاع نسبة الإستروجين في الأسابيع الأولي من الحمل . وقد يودي ذلك إلي تنبيه إفراز الثيروكسين حيث يحدث نوع من الإتزان الجديد لتركيزه في الدم فيصبح تركيزه في دم الحوامل ضعف تركيزه في دم غير الحوامل .

ويتكون ال (TBPA) من أربعة وحدات من عديدات الببتيدات المشابهة . يحتوي كل منها علي ١٢٧ حمضا أمينيا ذات وزن حزيئ ٥٥٠٠٠ ويمكن له الإرتباط بكل من (T_3), (T_4) إلا أن إرتباطة بال (T_4) أكثر كفاءة .

التمثيل الغذائي وإنحلال هرمونات الدرقية :

Thyroid Hormones Metabolism and Catabolism :

لا يتوقف مستوي تركيز هرمونات الدرقية علي كمية المخلق منها طبيعيا في الجسم والمفرز منها في الدم فقط بل يتوقف علي علاقة تلك الهرمونات بكمية البروتينات الحاملة لها وعلي خلايا الأنسجة المستهدفة ومعدل تمثيلها وإنحلالها وفي النهاية علي معدل التخلص منها. كما يتوقف تركيز كل من ال (T_4)، (T_3) في الدم علي معدل التحول الفسيولوجي للـ (T_4) إلي (T_3) حيث يحدث هذا التحول في الأنسجة الطرفية في الإنسان والفئران والماشية .

ونصور في الشكل التالي طرق التمثيل الغذائي للثيروكسين . غير أنه يجدر الإشارة الي أن كمية صغيرة من الثيروكسين التي يمكن تحويلها هي التي يتم إفرازها في البول أو البراز. ويعتبر الكبد والكلية هي الأماكن الرئيسية لحدوث التمثيل الغذائي للثيروكسين . ويمكن تقسيم خطوات تمثيل الثيروكسين الي خطوتين :

الاولي يتم فيها عملية نزع اليود diiodination والتي تعتبر الطريق الرئيسي لإبطال نشاط الهرمون inactivation وهي ما تمثلة التفاعلات الآتية :

3,3',5'-Triiodothyronine

3',5'-Diiodothyronine

Thyroxine

3,3'-Diiodothyronine

3-Iodothyronine

3,5,3'-Triiodothyronine

3'-Iodothyronine

Thyronine

كما قد تتم عملية إنحلال الثيروكسين عن طريق نقل مجموعة الأمين (transamination) أو نزع مجموعة الأمين Deamination الموجودة علي سلسلة الألانين الجانبية (alanine side chain) وهو ما تمثله التفاعلات التالية :

المركبات ذات التأثير المضاد للغدة الدرقية Antithyroid Materials :

تستعمل في كل من المجالين البحثي والعلاجي الكثير من المركبات ذات التأثير المتخصص علي إنزيم البيروكسيداز الموجود في خلايا الحويصلات الغدية للغدة الدرقية . وتؤدي الجرعات الصغيرة من المواد المثبطة للغدة الدرقية إلي إيقاف تفاعلات الإزدواج (coupling reactions) في الغدة بينما تؤدي الجرعات الكبيرة من تلك المركبات الي إيقاف تفاعلات التأيدن للتيروزيل (tyrosyl iodination) في الثيروجلوبيولين. وتحتوي أكثر المواد المثبطة للغدة الدرقية علي مجموعة الثيوناميد (Thionamide group) ذات التركيب التالي:

S=C(N)(R)

وتعتبر الثيوريا (Thiourea) أبسط هذه المركبات من الناحية التركيبية أما مركبات الثيوراسيل (Thiouracil) والبروبايل ثيوراسيل (6 - N - propylthiouracil) فتعتبر من أكثر المركبات فاعلية في هذا المجال . ونورد فيما يلي تركيب العديد من المركبات المثبطة للغدة الدرقية والأكثر شيوعا :

A

Progoitrin → Goitrin (5-vinyl-2-thiooxazolidone)

Thiourea

Thiouracil

6-*n*-Propylthiouracil (PTU)

Methylmercaptimidazole (methylimidazole-2-thiol, methimazole, MMI, Tapazole, mercaptothiazole)

B

para-Aminobenzoic acid (PABA)

para-Aminosalicylic acid (PAS)

Sulfaguanidine

Salicylamide

Sulfadiazine

Resorcinol

العوامل التي تؤثر علي نشاط الغدة الدرقية :

بالإضافة إلي ما سبق أن ذكرناه من أن نشاط الغدة الدرقية يقع تحت تأثير هرمون الـ (TSH) المفرز من النخامية الغدية وكذا هرمون الـ (TRH) المفرز من الهيبوثالاماس فإن لكثير من العوامل البيئية والظروف الغذائية تأثير واضح علي معدل نشاط الغدة الدرقية نلخصها فيما يلي :

١) **الظروف الغذائية :**

تؤدي التغذية الجيدة والمتزنة إلي زيادة نشاط الغدة . ويعتبر اليود من أهم العناصر الغذائية ذات الأهمية الخاصة نظرا لدخوله في تكوين هرمونات الدرقية . فيسبب نقص اليود ضعف نشاط الغدة . كما يسبب نقص فيتامين (B) نقص اليود . كما تسبب زيادة الكالسيوم في الغذاء نقص في معدل الإستفادة من اليود وبالتالي يقلل من درجة نشاط الغدة. هذا ولا يصح أن نغفل ما لنقص الأحماض الأمينية اللازمة للتخليق الحيوي للثيروكسين من تأثير مثبط علي درجة نشاط الغدة .

٢) **الظروف الجوية :**

يثبط إرتفاع الحرارة الجوية نشاط الغدة الدرقية والعكس صحيح في حالة إنخفاض درجة الحرارة .

وتؤدي زيادة الإضاءة وإستمرارها تثبيط معدل نشاط الغدة الدرقية . كما يقل نشاط الغدة أيضا عند حدوث إجهاد عصبي أو جسماني وذلك نتيجة قلة إفرز هرمون الـ (TSH) وزيادة إفراز هرمون الـ (ACTH) .

٣) **تأثير مضادات هرمونات الغدة الدرقية** : وهو ما سبق أن بيناه .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية لهرمونات الدرقية :

Biological and Molecular Actions of Thyroid Hormones :

أولا : التفاعلات مع الأنسجة المستهدفة Interactions with Target Cells

إن أهم التاثيرات البيولوحية لكل من الثيروكسين والـ (T_3) في الحيوانات ذات الدم الحار هو زيادة معدل إستهلاك الأنسجة من الأكسوجين وما يصاحب ذلك من إنتاج الحرارة وزيادة معدل التمثيل للكربوهيدرات والدهون والبروتينات في الكبد والكلي والقلب والعضلات . كما يصاحب ذلك زيادة في صادر القلب (cardiac output) مع زيادة في التهيج العصبي (neural irritability) .

ويمكن ملاحظة العديد من التأثيرات لهرمون الـ (T_3) علي المستوي الخلوي : منها زيادة معدل إستهلاك الأكسوجين - وإنحلال الجلوكوز - وأكسدة السكسينات (succinate oxidation) . ويرتبط بكل ذلك زيادة أنشطة التغيرات التمثيلية للعديد من الإنزيمات منها Hexokinase-NADPH-Cyochrome C reductase- Cytochrome oxidase ويعمل ال (T_3) كذلك علي زيادة الحمض النووي الريبوسومي (RNA) وزيادة معدل تخليق البروتينات . وعليه يمكن القول بأن هرمونات الغدة الدرقية بصفة عامة وهرمون الـ (T_3) بصفة خاصة تعمل كثرموستات ينحصر تأثيره علي تنظيم نزايد الأنشطة التمثيلية للأعضاء علي المستوي الثابت كإستجابة للأفعال الإغتذائية العكسية التي تصل إليها تحت الظروف الطبيعية . وتنحصر ميكانيكية التأثيرات البيولوحية لهرمونات الدرقية علي الطاقة وعلي المستوي الخلوي في الثلاثة تأثيرات الآتية :

١) تأثيراتها علي الأكسدة الفسفورية Actions in oxidative phosphorylation

٢) تنبيه تكوين ال (RNA) وتخليق البروتين Stimulation of RNA and Protein Synthesis

٣) تأثيرها علي الإنتقال الأيوني خلال الأنسجة الخلوية Cell Membrane Iontransport

ثانيا : تأثيراته علي الغدد الصماء الأخري :

تساعد هرمونات الدرقية علي إظهار تأثير هرمون النمو المفرز من النخامية الغدية في تنشيط عمليات البناء بالأنسجة .

كما يتوقف النشاط الطبيعي للغدد الجنسية علي درجة نشاط الغدة الدرقية . فلقد لوحظ مثلا كبر حجم الغدة الدرقية أثناء فترة الحمل . وغالبا ما تكون العلاقة بين الغدة الدرقية والغدد الجنسية علاقة غير مباشرة عن طريق الغدة النخامية . فلقد وجد أن إزالة الغدد الجنسية في الحيوان تؤدي إلي إنخفاض نشاط الغدة الدرقية . ويمكن تعليل ذلك بأن إزالة الغدد الجنسية يودي إلي قلة إفراز ال (TSH) . ومما يوكد ذلك ميل الحيوانات المخصية إلي السمنة نتيجة لإنخفاض نشاط الغدة الدرقية .

ويؤدي الحقن بكميات كبيرة من الثيروكسين إلي إنخفاض إفراز الغدة النخامية من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic Hormones وعلي ذلك يقلل الحقن بالثيروكسين بكميات كبيرة من نشاط الغدة الجنسية بطريق غير مباشر كما يتأخر البلوغ الجنسي في حالة إنخفاض نشاط الغدة الدرقية .

وتتعارض هرمونات الدرقية مع فعل الهرمون المنظم لإدرار البول في تنظيم وحفظ التوازن المائي بالجسم .

ويؤثر الثيروكسين علي الأنسجة فيجعلها أكثر حساسية لفعل الأدرينالين أو للإشارات السمبثاوية وإفراز هرمونات قشرة فوق الكلية . كما يقلل الأدرينالين من فعل الثيروكسين علي التمثيل الغذائي القاعدي . ويعلل ذلك سرعة التمثيل الغذائي القاعدي عند إستئصال قشرة فوق الكلية .

وللثيروكسين تأثير مضاد لفعل هرمون الإنسولين .

ثالثا : تأثيرات هرمونات الغدة الدرقية علي عمليات التمثيل الغذائي للمركبات الغذائية :

١) تمثيل البروتينات :

يؤثر الثيروكسين علي تمثيل البروتينات سواء أكان هذا التأثير علي عمليات نقلها أو هدمها . ويتوقف هذا التأثير علي المستوي الهرموني للغدة والحالة الفسيولوجية العامة للجسم . فيؤدي زيادة إفراز الثيروكسين إلي إضمحلال الأنسجة الأصلية وزيادة الفقد في نتروجين الجسم عن طريق البول. بينما يؤدي حقن الهرمون بكميات فسيولوجية في الحيوانات المستأصل منها الغدة النخامية إلي نمو الأنسجة وزيادة نسبة بروتين الجلد والشعر. ويثبت ذلك أن للثيروكسين تأثير بنائي حتي في حالة عدم وجود النخامية أي في غياب هرمون النمو . كما وجد تأثير خاص للثيروكسين علي عمليات التطور في البرمائيات

٢) تمثيل الكربوهيدرات :

يساعد الثيروكسين علي سرعة إمتصاص السكريات الأحادية من جدر القناة الهضمية كما يقلل من جليكوجين الكبد ويزيده في الدم لمواجهة إحتياجات الجسم في عمليات التمثيل المختلفة . ويؤدي حقن الثيروكسين بكميات كبيرة في الحيوانات المنزوع منها البنكرياس إلي ظهور أعراض مرض السكر وذلك لزيادة تكوين السكر في الدم مع عدم المقدرة علي تحويلة إلي جليكوجين لغياب الإنسولين .كما تزداد حالة مريض السكر سوءا عند حقنه بالثيروكسين وذلك لما يؤديه الحقن من زيادة في تكوين السكر مع زيادة تحول الجليكوجين إلي جلوكوز .

٣) تمثيل الدهون :

يؤدي نقص الثيروكسين إلي زيادة كولستيرول الدم مع إرتفاع في تركيز الفوسفوليبيدات وترسيب الدهن في مناطق معين (تحت الجلد وحول الأحشاء) . ويحدث العكس عند زيادة نشاط الغدة الدرقية .

٤) تمثيل الماء والأملاح :

ينظم الثيروكسين عملية إعادة إمتصاص الماء في الأنيبيبات الكلوية . وهو في ذلك يتعاون مع هرمون (ADH) وبذا فإن للثيروكسين دور في حفظ الإتزان المائي . وتعمل زيادة الثيروكسين علي زيادة إفراز البول عند مرضي سلس البول النخامي والمعروف بإسم Diabetes insipidus كما يزيد من فقد الكالسيوم والفوسفور من الهيكل العظمي عن طريق البول والبراز مع ثبات تركيزهما في الدم . ويودي نقص الثيروكسين إلي نقص حجم الدم نتيجة لإنتقال الصوديوم والكلوريد من الأوعية الدموية إلي المسافات البين خلوية .

رابعا : تأثير الثيروكسين علي الإتزان الحراري بالجسم :

يودي الثيروكسين إلي زيادة الإنتاج الحراري في جميع أنسجة الجسم ما عدا نسيج الغدة نفسها . وتعزي هذه الزيادة إلي زيادة كمية الأكسوجين المستهلكة وزيادة عمليات الأكسدة وخروج الطاقة بواسطة خلايا الأنسجة المختلفة . ويعتبر الثيروكسين المسئول الأول عن ٣٠ : ٤٠ ٪ من كمية الطاقة الحرارية المتولدة في الجسم الطبيعي. وتشترك بعض الهرمونات الأخري مثل هرمون النمو والإبينفرين والجلوكوكورتيكويد مع الثيروكسين في هذا المجال حيث تعمل مجتمعة علي إحداث التوازن الفسيولوجي للفرد وتنظيم عملية توليد الطاقة الحرارية بزيادتها أو نقصها .

خامسا : تأثير الثيروكسين علي الجهاز الدوري :

يودي نقص الثيروكسين إلي تضخم القلب مع بطء ضرباته وضعف قوته والعكس صحيح عند زيادة إفراز الثيروكسين حيث يودي إلي زيادة ضربات القلب مع زيادة حجم الدم المندفع في الضربة الواحدة وإتساع الأوعية الدموية وإرتفاع ضغط الدم .

سادسا : تأثير الثيروكسين علي الجهاز العصبي :

يودي زيادة الثيروكسين إلي زيادة حساسية الجهاز العصبي للمؤثرات الخارجية والصدمات الكهربائية . أما نقصه فيؤدي إلي إنخفاض درجة مقاومة الجهاز العصبي لفعل المؤثرات الخارجية مع ضعف التأثير الطبيعي للمؤثرات كالضوء والصوت .

سابعا : تأثير الثيروكسين علي التناسل :

للثيروكسين دور كبير في التناسل في مختلف أجناس الحيوانات . ويتوقف ذلك التأثير علي عمر الحيوان وجنسه وفصل السنة .... الخ . فيؤدي نقص الهرمون في المراحل المبكرة من العمر إلي تأخير التطور الجنسي للذكر كما يؤثر علي إنتاج البويضات في الأنثي وعدم إنتظام دورات الشبق في الإناث البالغة جنسيا . كما قد يحدث تحوصل للمبيض أحيانا . ولكن يعمل الحقن بجرعات فسيولوجية صغيرة من الثيروكسين علي تكوين الجاميطات. ويرجع ذلك كله إلي تأثير الثيروكسين علي عمليات التمثيل الغذائي للمواد البروتينية .

ثامنا : تأثير الثيروكسين علي الإنتاج :

لقد أصبح من الثابت الآن ونتيجة لسلسلة من البحوث التي أجريناها منذ عام ١٩٦٩ وحتي الآن لبحث مدي تأثير الثيروكسين علي كل من إنتاج البيض واللحم من الدجاج وإنتاج اللبن من الأغنام والابقار وعلي إنتاج الصوف والفرو من الأغنام والأرانب علي وجود تأثيرات جوهرية ومعنوية لهرمونات الدرقية علي نوعية كمية المنتج من هذه الحيوانات . فلقد وجدنا أن فرط نشاط الغدة الدرقية يودي إلي قلة إنتاج البيض مع إنخفاض معدل النمو في دجاج اللحم والبيض علي السواء . ولقد أمكن نتيجة إستعمال بعض المركبات المثبطة للدرقية مثل مركبات الميركابتوأميدازول من زيادة إنتاج البيض لأكثر من ٣٠ ٪ عن المعدل الطبيعي حيث وصل إنتاج البيض من بعض سلالات اللجهورن إلي ٢٣٠ بيضة سنويا. كما أدت الطرق المستخدمة لتثبيط وتقليل درجة نشاط الغدة الدرقية إلي إرتفاع معدل الزيادة في الوزن في دجاج الكورنيش حتي وصل وزن الدجاجة إلي ما يقرب من ٤ كجم عند عمر

١٢ شهرا . كما وجد أن للثيروكسين تأثير كبير علي كمية المنتج من اللبن في الابقار والصوف في الأغنام . حيث تودي زيادة الثيروكين إلي إنخفاض إنتاج اللبن والصوف علي السواء . ويمكن أن تعزي قلة الإنتاج نتيجة لزيادة معدل إفراز الثيروكسين إلي زيادة عمليات الأكسدة في الجسم مما يقلل من الكفاءة التحويلية للغذاء .

هذا – ولا تقتصر تأثيرات هرمونات الدرقية علي كمية الإنتاج فحسب بل يتعداه إلي نوعيته . فلقد لوحظ إرتفاع تركيز فيتامين (A) وقلة الكاروتين في البيض الناتج من الدجاج المعامل بالثيروكسين عنه في الدجاج المعامل بمثبطات الدرقية . وقد عزونا ذلك إلي دور الثيروكسين في تحويل الكاروتين إلي فيتامين (A) . كما زاد وزن البيضة إلي ما يقرب من ٧٠ جرام مع تحسن كل مقاييس جودة البيض في دجاج اللجهورن المعامل بالثيروكسين . وقد عزونا ذلك إلي وجود إرتباط سالب بين كمية الإنتاج ووزن البيضة .

نقص الهرمون Hormone Deficiency :

تتلخص الأسباب المؤدية لحدوث النقص في هرمونات الدرقية فيما يلي :

اولا : نقص وظيفة الأنسجة الدرقية : والذي قد يتسبب عن :

١) التهاب الغدة الناتج عن نقص المناعة الطبيعية المزمن .
٢) نقص نشاط الغدة الذاتي أو التلقائي Idiophathic hypothyroidism
٣) بعد العلاج باليود المشع Postradioactive iodine treatment
٤) بعد نزع الغدة الدرقية Postthyroidectomy

ثانيا : حدوث خلل في عملية التخليق الطبيعي لهرمونات الدرقية : والذي ينتج من :

١) عيوب وراثية .
٢) نقص اليود .
٣) إستعمال أو تناول مركبات مضادة لنشاط الغدة .

ثالثا : نتيجة حدوث نقص في هرمونات النخامية : الناتج من :

١) نقص إفراز الـ (TSH) من النخامية الغدية .

٢) نقص إفراز هرمون الـ (TRH) من الهيبوثالاماس .

رابعا : المقاومة الطرفية لهرمونات الدرقية :

يعتبر مرض الكشامة أو الفدامة أو القماءة (Cretinism) هو الصورة الحادة لنقص نشاط الغدة الدرقية إلا أنه أقل إنتشارا من مرض تضخم الغدة الدرقيـة (الجويـتر Goiter) أو الأوديما المخاطية . ويمتـاز المصـابون بهـذا المـرض (الكشـامة Cretinism) بـالضعف العقلـي وإضطراب في الجهاز العصبي المركزي .

وهناك العديد من الأمراض الوراثية المؤدية إلي حدوث عيوب في خطوة أو أكثر مـن خطوات التخليق الطبيعي لهرمونات الدرقية وهي تشمل عيوب في :

١) تركيز الأيوديد Iodide concentration .

٢) تعضون الأيوديد Iodide organification .

٣) تخليق الثيروجلوبيولين .

٤) تكوين إنزيم الـ Iodotyrosine haloginase .

٥) فقد حساسية الغدة لفعل هرمون ال (TSH) .

زيـــــادة الهرمــــــون :

يوجد هناك صورتين من فرط نشاط الغدة الدرقية والتي تسبب مـا يعـرف بالتسـمم الدرقي أو الـ Thyrotoxicosis وهما :

١) مـرض Graves' desease والـذي يتميـز المصـاب بـه بجحـوظ مقلـة العـين (exophthalmos) والذي ينتج من تراكم السوائل والمادة الأرضية للنسيج الضام .

٢) الورم الغدي التسممي Toxic adenoma والناتج من فرط حساسية الغدة الدرقية لفعل هرمون ال (TSH) أو الوظيفة التلقائية للغدة (autonomous function) ويمكن علاج هذا النوع من زيادة إفراز هرمونات الدرقية بإستعمال العقاقير المضادة للغدة الدرقية .

ويوجد العديد من زيادة إفراز الغدة الدرقية البسيط (Minor types) وتشمل :

١) حدوث ورم في الغدة النخامية ينشأ عنه زيادة إفراز هرمون الـ (TSH) .

٢) التسمم الدرقي (Thyrotoxicosis) الغير طبيعي أو الصناعي الذي ينشأ من تناول المريض هرمونات الدرقية لفترات طويلة رغبة لفقد وزنه .

٣) في حالات الأورام الوظيفية الإنتقالية (Functioning metastatic carcinoma) .

٤) في حالات الجويتر عديد العقد (multinodular goiter) .

الأعراض الناتجة عن حدوث تغير في معدل نشاط الغدة عن الحدود الطبيعية :

يصاحب أي تغير في درجة نشاط الغدة الدرقية عن الحدود الطبيعية كثير من الأعراض المرضية نذكرها ملخصة في حالات زيادة أو نقص معدل إفراز الغدة لهرموناتها وهو ما يعبر عنه علميا بفرط النشاط (Hyperactivity) وقلة النشاط (Hypoactivity) .

أولا : أعراض نقص إفراز الغدة الدرقية :

إذا أخفقت الغدة الدرقية عن إنتاج أو إفراز القدر المناسب والمطلوب من هرموناتها في سن مبكرة من حياة الحيوان فإن ذلك يؤدي إلي الإصابة بمرض الكشامة أو الفدامة أو القماءة (Cretinism) حيث يقف النمو الجسمي والعظمي ويصبح الحيوان قزما ويقل معدل التمثيل الغذائي ويبطؤ النبض وتصبح الأسنان غير طبيعية.

أما إذا حدث النقص بعد البلوغ الجنسي فإنه يحدث الإصابة بالورم الغدي المخاطي والمعروف بإسم المكسوديما (Myxoedema) . ومن أهم أعراضه الهبوط العام وزيادة سمك الجلد وسقوط الشعر وإنخفاض كمية الصوف وضعف النبض وإنخفاض درجة الحرارة وقلة

الشهـــية مع قلة إفــراز البول وإنخفاض معدل التمثيل الغذائي مع قلة التحمل للبرد وضعف النشاط الجنسي وزيادة ترسيب الدهن مع زيادة كمية الكولستيرول والفوسفوليبيدات في الدم

ثانيا : الأعراض الناتجة عن نقص اليود :

يودي نقص اليود في الغذاء إلي نقص تكوين الثيروكسين وبالتالي تضخم الغدة الدرقية وهو ما يسمي بالجويتر المتوطن (Endemic goiter) والذي ينتشر في الأماكن البعيدة عن البحار والتي تخلو أراضيها ومياهها من اليود . ولقد أمكن الوقاية من إنتشار هذا المرض في كثير من الأحوال بإضافة يودور البوتاسيوم الي ملح الطعام بنسبة ٠٠٥ر : ٠٢ر ٪ .

ثالثا : أعراض استئصال الغدة الدرقية :

يودي استئصال الغدة إلي وقف النمو في الحيوانات الصغيرة ويظهر هذا واضحا في الجهاز العظمي لهذه الحيوانات . كما يودي استئصال الغدة أيضا إلي التأخير وعدم الوصول إلي النضج الجنسي مع قلة الحيوية والكسل العام وزيادة سمك الجلد وسقوط الشعر وإنخفاض معدل التمثيل الغذائي القاعدي عن معدله الطبيعي مع إنخفاض درجة حرارة الجسم .

رابعا : أعراض زيادة إفراز الغدة الدرقية :

تكبر الغدة الدرقية في الحجم مع جحوظ العينين وزيادة النشاط التمثيلي في حالة زيادة معدل إفراز الثيروكسين . وتسمي هذه الحالة بمرض الجويتر الجحاظي Exophthalamic goiter أو الأوديما ا التسممي (Toxic oedima) . وقد تحدث هذه الأعراض بعد الصدمات النفسية الشديدة . ومن أعراضها أيضا تضاعف حيوية الجسم وحدة الذهن مع سرعة النبض ويصبح العقل في حالة نشاط متواصل . وتعالج هذه الحالة بإستئصال جزء من الغدة جراحيا أو تعاطي أحدي مضادات الدرقية السابق ذكرها .

الغدة الجاردرقيـــة
PARATHROID GLAND

نعتبر الغدة الجاردرقية من الغدد الأساسية اللازمة لإستمرار الحياة . ولقد أمكن التعرف علـي الغدة الجاردرقية في كل أجناس الفقاريات الأعلي من الأسماك . وتتكون الغدة في الإنسان مـن أربعة غدد تقع ـ من الناحية التشريحية ـ علي سـطح كـل جـانب مـن الغـدة الدرقيـة حيـث توجـد داخـل كبسـولة مـن نسـيج طلائـي للغـدة الدرقيـة . ويبلـغ وزن الغـدة الكلـي ١٢٠ ملليجرام . وقد تكون الغدة الجاردرقية ـ في أحوال كثيرة ـ منغمسة في كبسولة الغـدة الدرقيـة من الناحية الظهرية . ويختلف مدي الإرتباط وموقع الغدة بإختلاف أنواع الحيوانات . كمـا قد تكون منغمسة في الغدة التيموسية .

ويختلف شكل الغدة وعدد أجزاؤها بإختلاف أجناس الحيوانات . فبينما توجـد ـ في أغلب الفقاريات ـ علي السطح الخلفي لفصوص الغدة الدرقية إثنان منها في الجهة العلويـة والأخرتان في الجهة السـفلية إلا أنهـا قـد لا توجـد بـالمرة في بعـض الفقاريـات الأخـري مثـل الأسماك . أو قد تتكون من أجسام صغيرة تقع خلف الغدة الدرقية وملاصقة لفـروع الوريـد الوداجي الوحشي (External jugular vein) حيـث يمكـن إزالتهـا بسـهولة دون الإضـرار بالدرقية كما هو الحال في البرمائيات . أما في الزواحف فتتكون الغدة مـن زوجـين وفي بعـض الأنواع الأخري توجد في ثلاثة أزواج .

التركيب الخلوي للغدة الجاردرقية :

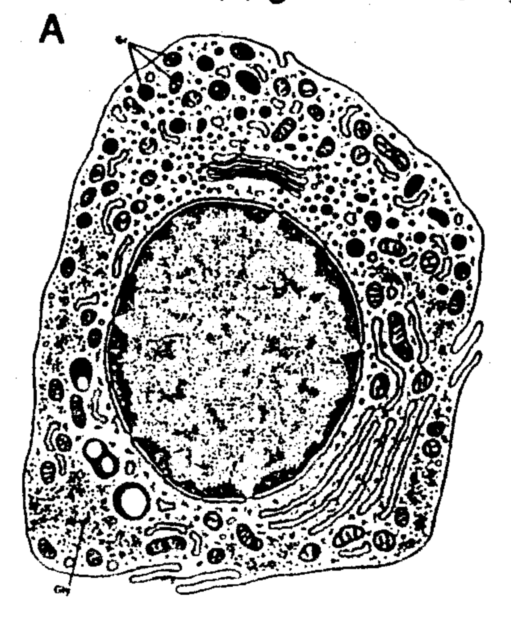
يحاط كل جزء من أجزاء الغدة الجاردرقية بغلاف من نسيج ضام تخرج منه حواجـز غير كاملة تقسمها إلي فصوص غير كاملة أيضا . وتحتوي فصوص الغدة علـي مجموعـات مـن الخلايا الطلائية المندمجة والمرتبة علي هيئة صفوف أو أحبال . وتوجد هذه الخلايا علي نوعين :

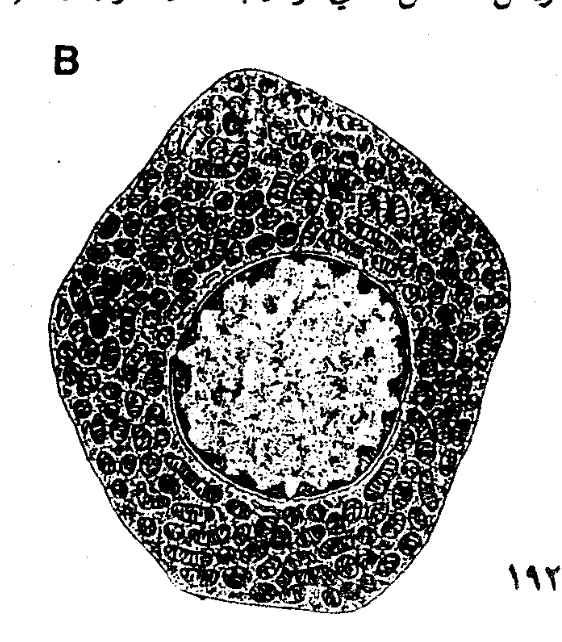
١) الخلايا الأساسية أو الرئيسية الغير محببة Non granular chief or principal cells

وهي الأكثر وجودا . ذات سيتوبلازم متجانس يصبغ بلون باهت بالصبغات الحامضية ونواة من النوع الحويصلي (Vesicular) . وتحتوي هذه الخلايا علي الجليكوجين . وتعتبر تلك الخلايا المسئولة عن التخليق الحيوي لهرمون الغدة الجاردرقية والمسمي بهرمون ال Parathyroid hormone (PTH) . وتمر تلك الخلايا بسلسلة من التغيرات الدورية يمكن ملاحظتها من الناحية الهستولوجية . وتكون تلك التغيرات مرتبطة إلي حد كبير بتخليق وتخزين وإفراز هرمون الجاردرقية بعدها يحدث لها إرتداد أز نكوص (Involution) وتمر كل خلية رئيسية بدورتها التغيرية غير مرتبطة بالخلية المجاورة لها .

٢) الخلايا المحبة للحمض المحببة Granular Oxyphil cells :

وهي الأقل عددا . تحتوي علي حبيبات يمكن صبغها بالصبغات الحامضية مثل صبغة الأيوسين . ونواتها صغيرة شديدة الصبغ . ولا تظهر هذه الخلايا في غدة الإنسان قبل سن العاشرة بل يبدأ ظهورها عند البلوغ بعدها تتزايد عدديا علي طول العمر . ولا يعرف حتي الآن الوظيفة البيولوجية لتلك الخلايا . ويعتقد أن هذه الخلايا تكتسب القدرة علي إفراز هرمون الجاردرقية في بعض حالات زيادة نشاط الغدة (hyperparathyroidism) مثل ورم الغدة(Parathyroid adenoma) وزيادة إنقسام الخلايا الرئيسية(Chief cell hyperplasia) ويمثل الشكل التالي تركيب الخلية الرئيسية (A)والخلية المحبة للحمض (B) .





ويتخلل كل هذه الخلايا نسيج ضام شبكي وعائي Vascular - retecular يحتوي علي خلايا صارية (Mast cells) وخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) .

التطور الجنيني للغدة الجاردرقية :

تنشأ الغدة الجاردرقية من حدار الأمعاء الجنينية الأمامية والتي تتكون أساسا من منطقة الإندودرم الجنيني . ويتم تكوين الغدة نتيجة لحدوث بروز علي حانبي الأمعاء الأمامية تكون حيوب تعرف بالجيوب البلعومية (Pharyngal pouches) وتنشأ الغدة من الجيوب البلعومية الثالثة والرابعة . حيث تتكون الغدة نتيجة إستطالة عنق تلك الجيوب ثم إضمحلالها وبذا تصبح الغدد الأربعة منفصلة عن البلعوم علي الرغم من إستمرار إتصالها ببعض التراكيب الأخري مثل الغدة التيموسية (والتي تتكون من الحيب البلعومي الخامس) .

وقد تنشأ الغدة الجاردرقية في أركان الجيوب البلعومية الثانية والثالثة كما هوالحال في الطيور والزواحف والبرمائيات.إلا أنه لا يستتبع هذا الإختلاف في المنشأ إختلاف في الوظيفة.

الإمداد الدموي للغدة :

يتم الإمداد الدموي للغدة الجاردرقية عن طريق فروع الشرايين السفلية وبعض الشرايين العلوية للغدة الدرقية . كما ينتقل الدم الوريدي عن طريق الأوردة الدرقية أيضا . وعموما فتعتبر الغدة الجاردرقية غنية بالإمداد الدموي .

الإمداد العصبي للغدة :

يتم الإمداد العصبي للغدة الجاردرقية عن طريق ألياف عصبية غير مغمدة من النوع المحرك Vasomotor nonmylinated nerve fibres .

التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي لفيتامين D_3 والهرمونات المنظمة للكلسيوم

يشترك كل من هرمون الجاردرقيـة والكالسـيتونين المفـرز مـن الدرقيـة بالإضافـة الي فيتامين (D_3) في تنظيم الكالسيوم في جسم الكائن الحي . ويجدر بنا قبل أن نتناول ميكانيكيـة هذا التنظيم ودور كل من الغدة الدّرقية والجاردرقية والأمعاء والكلي والعظام في حفظ الثبـات الذاتي للكالسيوم في الجسم أن نتفهم طريقة التخليق الحيـوي والـتركيب الكيميـائي للعوامـل الهرمونية (هرمون الجاردرقية – والكالسيتونين) وفيتامين (D_3) والتي لها دور في هذا المجال :

اولا : هرمون الجاردرقية Parathyroid Hormone (PTH) :

يتكون هرمون الجاردرقية من بروتين يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا في سلسلة واحـدة مستقيمة بـوزن جزيئي ٩٣٠٠ في الإنسـان و ٩٥٠٠ في الأبقـار . ويحتـوي الهرمـون علــي المثيونين (Methionine) والتربتوفان (Tryptophane) والتـيروزين (Tyrosine) ونسـبة كبيرة من الأرجنين + الليسـين مما يـودي إلي إكتسـاب الجـزئ شـحنة نهائيـة موجبـة . وفي المقابل لا يحتوي الهرمون علي سستين (cysteine) وعليه فلا يدخـل في تركيبـه أي كوبـري ثنائي الكبريتيد (disulfide bridge) . ويوجـد في الجـزء الوسـطي مـن الـتركيب الهرمونـي منطقة غير ماصة للماء (hydrophobic) والتي تعتبر مكان ترقيم الهرمـون بـاليود ١٢٥ عنـد القيام بتحليل الهرمون بطريقة المناعة الإشعاعية . ويعتبر الجزء من الهرمون من الحمـض الأميـني ٢٨ : ٣٤ من النهاية الأمينية (N) هو المنطقة من الجزيئ الـتي تكفـي لإظهـار كـل التأثـيرات الهرمونية لهذا الببتيد

ولما كان هذا الهرمون عبارة عن بروتين مفرز فإنه يتم تخليقه في الغـدة الدرقيـة علـي صورة بادئ كبير (larger precursor) كما هو مبين بالشكل التالي

```
    -31                                         -20                             -12
H2N Met Met Ser Ala Lys Asp Met Val Lys Val Met Ile Val Met Leu Ala Ile Cys Phe Leu
    <---------------------------------------pre-hormone-----------------------------

    -11                                      -1  +1                              +9
    Ala Arg Ser Asp Gly Lys Ser Val Lys Lys Arg Ala Val Ser Glu Ile Gln Phe Met His
    ----------------> <-----pro-hormone-----> <-----------------PTH----------------

    +10                              +18      +84
    Asn Leu Gly Lys His Leu Ser Ser Met .... Gln-COOH
    ---------------------------------------->
```

ولقد أمكن تعيين نوعين من طلائع الهرمون تشمل (prepro - PTH) يحتوي علـي ٣١ حمضا أمينيا زيادة مضافة إلي الهرمون عند الطرف الأميني (N) والتي تمثل ناتج الترجمـة الأوليـة للحمض النووي(mRNA) في الجزء الريبوسومي لخلايا الجاردرقية .يفرز ال(prepro-PTH) في حوض الشبكة الإندوبلازمية الخشنة(into cisterna of the rough endoplasmic reteculum) حيث يتحول خلال ثواني إلي (pro - PTH) وذلك بإزالة الجزء من النهاية NH2 المثيونيني وال ٢٤ حمض أميني التالية له (أي من الجمض الأميني – ٣٠ إلي الحمض الأميـني – ٧) لمركـب الـ (prepro - PTH) . ويصل المركب (pro - PTH) بعد ٢٠ دقيقة مـن تخليقـه إلي منطقـة جولجي (Golgi region)حيث يتـم حفظـه في حويصـلات هنـاك حيـث يتحـول إلي هرمـون الجاردرقيةبإزالة الببتيد السداسي الحمض الأميني في إتجاه النهايـة الأمينيـة (أي إزالـة الأحمـاض الأمينية من – ٦ وحتي –١) .

والشكل التـالي يمثـل تتـابع الأحمـاض الأمينيـة الـ ٨٤ الداخلـة في تركيـب هرمـون الجاردرقية في كل من الإنسان (Human) والأبقار (Bovine) والأغنام (Porcine) .

	1									10										20
Human	Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Asn	Ser	Met	Glu	Arg
Bovine	Ala	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Phe	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Ser	Ser	Met	Glu	Arg
Porcine	Ser	Val	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Met	His	Asn	Leu	Gly	Lys	His	Leu	Ser	Ser	Leu	Glu	Arg

										30										40
Human	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro
Bovine	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser
Porcine	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Lys	Lys	Leu	Gln	Asp	Val	His	Asn	Phe	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser

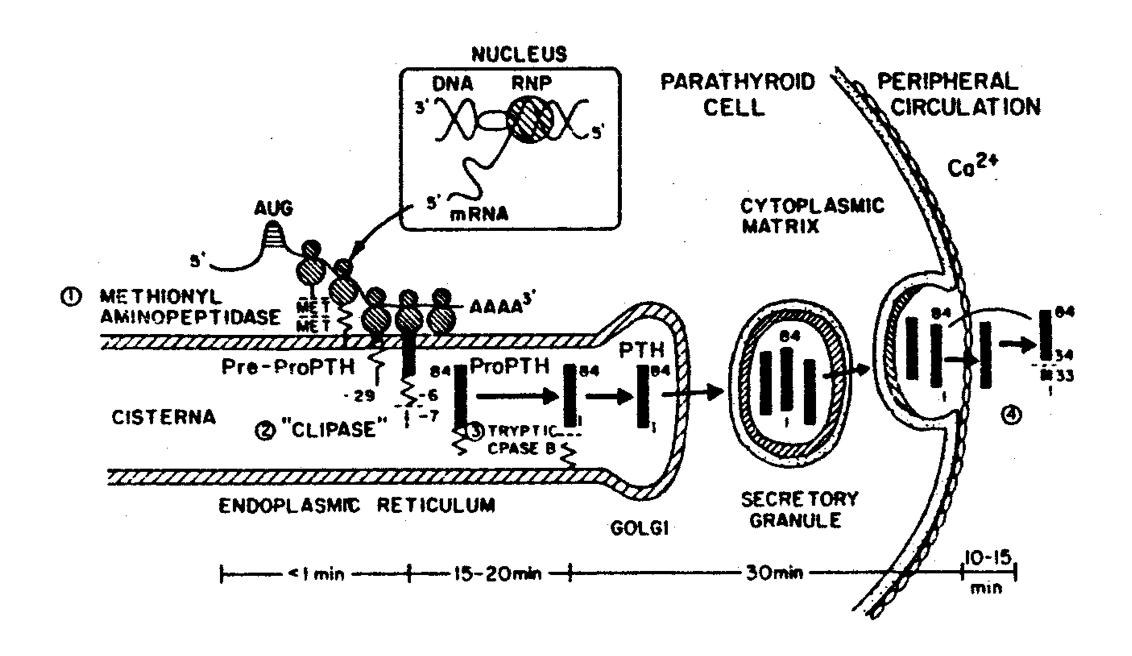
										50										60
Human	Leu	Ala	Pro	Arg	Asp	Ala	Gly	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys	Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val
Bovine	Ile	Ala	Tyr	Arg	Asp	Gly	Ser	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys	Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val
Porcine	Ile	Val	His	Arg	Asp	Gly	Gly	Ser	Gln	Arg	Pro	Arg	Lys	Lys	Glu	Asp	Asn	Val	Leu	Val

										70										80
Human	Glu	Ser	His	Glu	Lys	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Leu	Thr	Lys
Bovine	Glu	Ser	His	Gln	Lys	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Leu	Ile	Lys
Porcine	Glu	Ser	His	Gln	Lys	Ser	Leu	Gly	Glu	Ala	Asp	Lys	Ala	Asp	Val	Asp	Val	Leu	Ile	Lys

				84
Human	Ala	Lys	Ser	Gln-COOH
Bovine	Ala	Lys	Pro	Gln-COOH
Porcine	Ala	Lys	Pro	Gln-COOH

ويخزن هرمون الجاردرقية بعد تكوينه في حبيبات إفرازية حتي وقت إفرازه في الدورة الدموية كإستجابة لإنخفاض تركيز الكالسيوم في الدم .

ويمثل الشكل التالي مسار التخليق الطبيعي لهرمون الجاردرقية . ويظهر في الشكل ال (prepro - PTH) كناتج أولي يخلق في الريبوسومات ثم يتحول إلي (pro - PTH) ثم إلي (PTH)بالخطوات من ١ : ٣ والتي تتم علي الشبكة الإندوبلازمية الداخلية ثم منطقة جولجي.



ولقد تم التعرف علي ثلاثة أنواع ببتيدية في بلازما الإنسان : الأول متمــاثل تركيبيا مع الصورة الكاملة من هرمون الجاردرقية كما تم عزلـه مـن أنسـجة الغـدة الجاردرقيـة حيـث يحتوي علي ٨٤ حمضا أمينيا وذو وزن جزيئ ٩٥٠٠ . أما الإثنان الآخران فيمثلان أجزاء من الهرمون : الأول ذو وزن جزيئ ٧٠٠٠ والآخر أصغر منه حيث يبلغ وزنه الجزيئـي ٤٥٠٠ . ولقد تضاربت النظرة إلي أهمية تلك الصور الثلاثة من هرمون الدرقية والتي تظهر في الـدورة الدموية الطرفية . إلا أن البعض يعتقد أن الصورة الكاملة للهرمـون ذات وزن جزيـئ ٩٥٠٠ هي الصورة النشطة الوحيدة من الناحية البيولوجيـة أمـا الصورتـين الأخرتـين فتمثـلان نواتـج إنحلال الهرمون الأصلي . بينما يري البعض الآخر أن إحدي الصور الصغيرة من الهرمـون هـي في الحقيقة الصورة من الهرمون الأكثر نشاطا من الناحية البيولوجية .

وتلعب خلايا كيفر Kupfer cells الموجودة في الكبد دورا هاما في التمثيل الغذائـي لجزيئ هرمون الجاردرقية . ويبلغ فترة نصف العمر للجزيئ الكامل مـن هرمـون الجاردرقيـة في بلازما الإنسان الطبيعي ٢٠ دقيقة .

وهرمون الجاردرقية سريع الذوبان في الماء كما أنه يذوب في حمض الهيدروكلوريك المخفف والكحول ٨٠٪ ولكنه لا يذوب في الأسيتون أو الإثير أو البيريدين. ويتأثر الهرمون بالخمائر المعدية ولذا فلا يصح تعاطيه عن طريق الفم ولكنه يحقن فقط. كما أنه يفقد نشاطه البيولوجي بالأكسدة بواسطة إنزيم الـ hydrogen peroxidase. وليس لخلاصة الغدة الجار درقية أي قيمة علاجية إذ أنه يتكون بالجسم أجسام مضادة لها بعد مدة من العلاج. لذا يعطي للعلاج أملاح الكالسيوم والكالسيفيرول وثاني هيدروكسيفيرول مع أو بدون خلاصة الغدة.

الوحدات الطبية للهرمون : تستعمل الوحدات الآتية في مختلف الأغراض العلمية والطبية :

١) وحدة كوليب Collip's Units (CU) :

وتساوي الكمية من الهرمون اللازمة لرفع كالسيوم دم الكلاب ٥ملليجم / ١٠٠مليلتر

٢) وحدة هانسان Hansan 's Units (HU) :

وتساوي ١٪ من الكمية من الهرمون اللازمة لرفع كالسيوم سيرم دم الكلاب المستأصل منها الغدة الجاردرقية بمقدار ١ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر خلال ٦ ساعات من الحقن.

٣) وحدة USP :

وتساوي كمية مستخلص الغدة اللازمة لرفع كالسيوم سيرم دم الكلاب الطبيعية بمتوسط ١ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر خلال ١٨ ساعة من الحقن.

ثانيا : هرمون الكالسيتونين Calcitonin Hormone (CT) :

وهو هرمون ببتيدي صغير يفرز من الغدد الخيشومية (Ultimobrachial) في الأسماك والبرمائيات والزواحف والطيور. أما في الثدييات فيفرز من خلايا (C) المتخصصة والموجودة أساسا في الغدة الدرقية. كما يفرز من مناطق قليلة خارج الغدة الدرقية. ولقد أمكن – حتى الآن – عزل وتعيين تتابع الأحماض الأمينية في تسع صور من هرمون الكالسيتونين خمسة منها مستخلصة من خمسة أجناس من الثدييات (هي : الخنازير - الابقار

ـ الأغنام والماعز ـ الإنسان ـ الفئران) وأربعة أخري مستخلصة من حيوانات غير ثديية (هي السلمون I , II and III وثعبان السمك eel) وكل هذه الهرمونات ذات تركيب متشابه حيث تتكون من سلسلة ببتيدية مستقيمة من ٣٢ حمضا أمينيا مع وجود حلقة ثنائية الكبريتيد عند موقع الحمض الأميني السابع عند النهاية (A) وبرولين أميد عند الطرف (C) .

وفيما يلي نوضح تتابع الأحماض الأمينية في تركيب هرمون الكالسيتونين المستخلص من ثعبان السمك (eel) والإنسان (human) والسلمون (salmon) .

Eel

Cys[1]-Ser-Asn-Leu-Ser[5]-Thr-Cys-Val-Leu-Gly[10]-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu[15]-

-Leu-His-Lys-Leu-Gln[20]-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr[25]-Asp-Val-Gly-Ala-Gly[30]-

-Thr-Pro-NH_2

Human

Cys[1]-Gly-Asn-Leu-Ser[5]-Thr-Cys-Met-Leu-Gly[10]-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp[15]-

-Ph-Asn-Lys-Phe-His[20]-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr[25]-Ala-Ile-Gly-Val-Gly[30]-

-Ala-Pro-NH_2

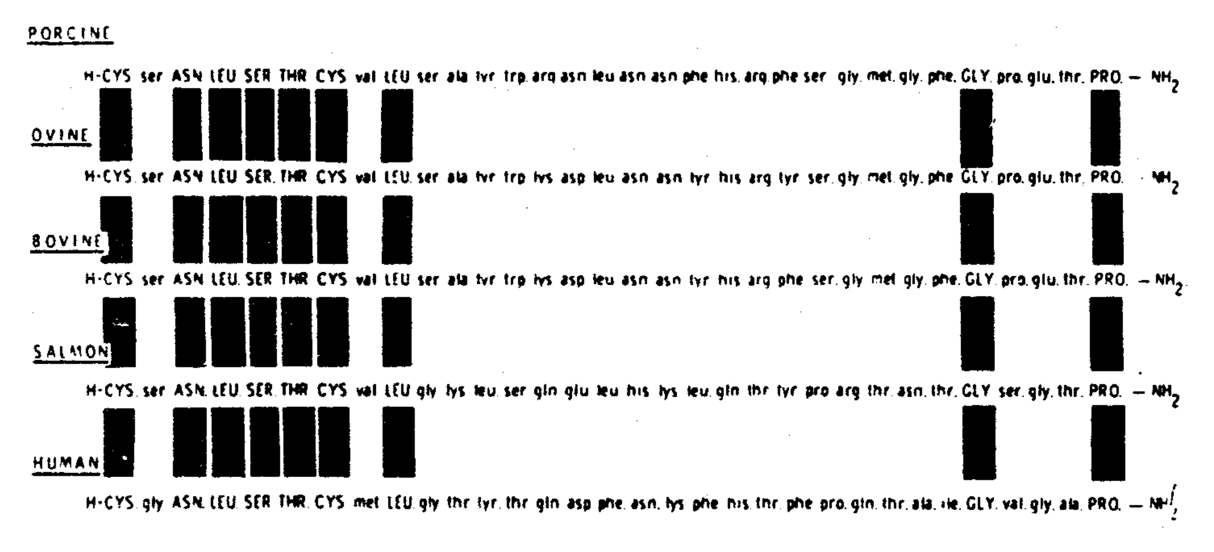
Salmon I

Cys[1]-Ser-Asn-Leu-Ser[5]-Thr-Cys-Val-Leu-Gly[10]-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu[15]-

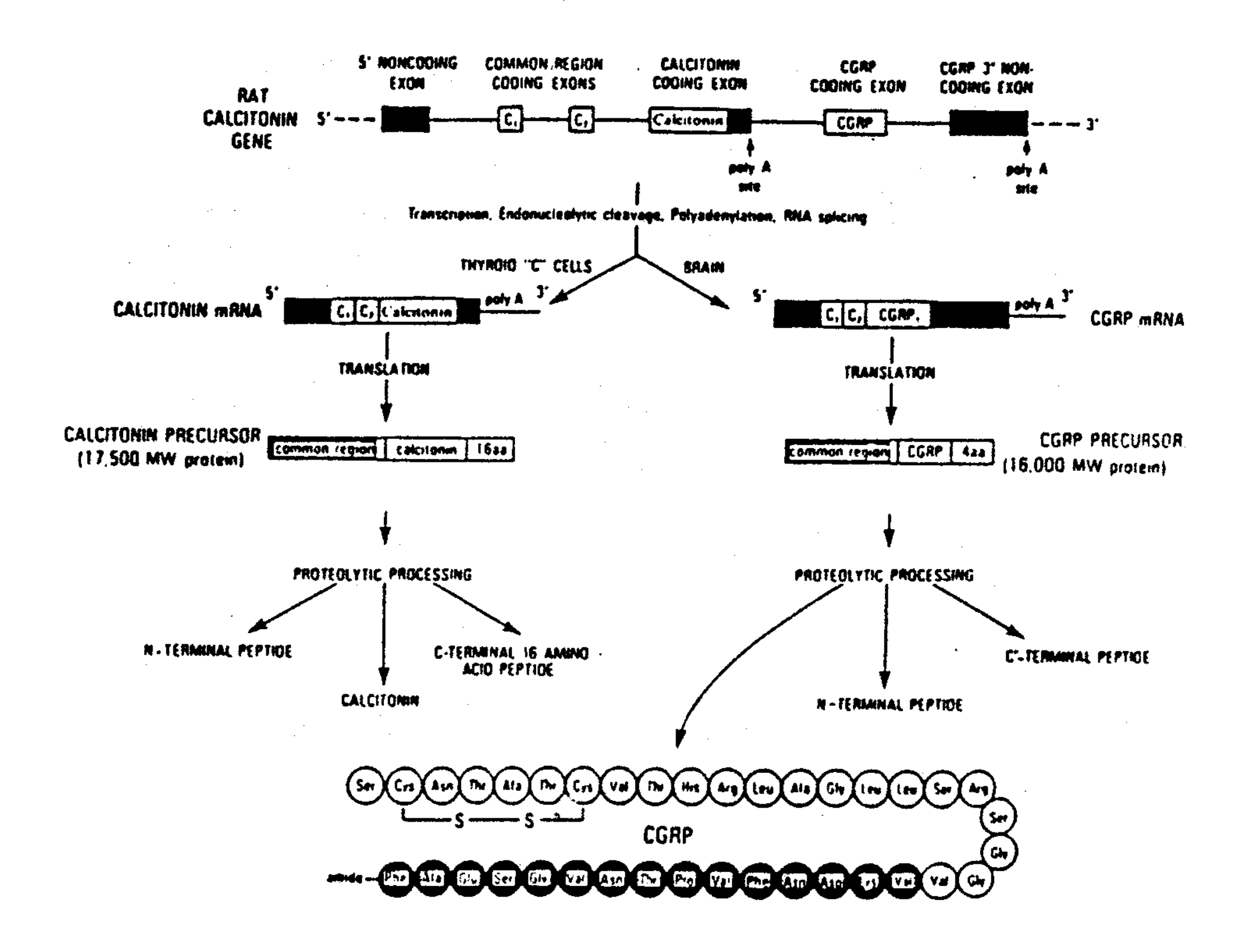
-Leu-His-Lys-Leu-Gln[20]-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr[25]-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly[30]-

-Thr-Pro-NH_2

ونود هنا أن نوكد أنه علي الرغم من إختلاف تركيب الكالسيتونين بإختلاف أجناس الحيوانات إلا أنها تتشابه فقط في تسعة أحماض أمينية من الـ ٣٢ بالإضافة إلي نهاية السلسلة وهو ما نوضحه فيما يلي :



ويتميز الكالسيتونين المستخلص من غير الثدييات بكونه أكثر ثباتا وذو فاعلية أعلي بمقدار ١٠ : ٥٠ مرة عن الهرمون المتخلص من الثدييات .ولقد أوضح (Rosenfeld) وآخرون عند دراستهم للبيولوجية الحيوية والتخليق الحيوي للحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) للكالسيتونين أنه يمكن لجين الكالسيتونين من أن يدعم إنتاج العديد من النواتج البروتينية من وحدة نسخ مفردة (single transcription unit) حيث يمكنه تدعيم إنتاج الكالسيبونين في الغدة الدرقية وجين الببتيد ذو الإتصال بالكالسيتونين في الهيبوثالاماس (Calcitonin Gene - Related Peptide CGRP) . كما يتضح من الشكل التالي . ونود أن نشير أن كل من الكالسيتونين المحتوي علي ٣٢ حمضا أمينيا وال (CGRP) والذي يقترح إحتوائه علي ٣٧ حمضا أمينيا ينتجان من بروتينات طليعية مختلفة . إلا أن كل البروتينات الطليعية تحتوي علي منطقة مشتركة مكونة من ٧٦ حمضا أمينيا .



وتتلخص التأثيرات البيولوجية للكالسيتونين في كونه يسبب إنخفاض كالسيوم السيرم وبالتالي فهو يؤدي الي ما يسمي (hypocalcimia) كما يصاحب الحقن بالكالسيتونين إنخفاضا واضحا في فوسفات الدم (hypophosphatemia) . غير أن تفاصيل طبيعة ميكانيكية فعل الكالسيتونين غير معروفة حتي الآن . غير أنه يرجع تأثير الكالسيتونين علي خفض مستوي كل من الكالسيوم والفوسفور في سيرم الدم إلي تأثيره علي خفض معدل تحلل العظم تحت تأثير هرمون الجاردرقية والتي يتم من خلال الـ(cAMP) . وقد يكون للكالسيتونين تأثيرات مستقلة علي الكلي حيث يزيد من معدل إفرازها لكل من الكالسيوم والفوسفات .

ثالثا : فيتامـــــــــين (D) :

يعتبر التركيب الجزيئ لفيتامين (D) شديد الصلة بالهرمونات الإستيرويدية (وهو ما سنوضحه عند الكلام عن التخليق الحيوي للإستـــيرويدات). ويعتـــبر فيتـــامين (D) (Seco-steroid) من الناحية التركيبية . وهو القسم من الاستيرويدات الذي يحدث فيه إنشطار إحدي حلقات المركب (Cyclopentanoperhydrophenantherene) وذلك نتيجة لكسر رابطة بين ذرتين كربون وهي في حالة فيتامين (D) الرابطة الموجودة بين ذرتي الكربون ٩ و ١٠ علي الحالقة (B) .ويوجد عائلة من الإستيرويدات ذات العلاقة بفيتامين (D) يعتمد الإختلافات فيما بينها علي طبيعة السلسلة الجانبية المتصلة بذرة الكربون رقم ١٧ . وتتكون عائلة فيتامين (D_2) من مركب من مركب 22 , 23 - dihydroeregosterol بينما تتكون عائلة فيتامين (D_3) من المركب 7 - dehydrocholesterol ويتميز فيتامين (D) المتكون في الطبيعة بإحتوائه علي سلسلة جانبية تماثل تركيب تلك الموجودة علي مركب الكولستيرول . تلك الصورة من فيتامين (D) تسمي فيتامين (D_3) أو الكوليـــــــكالسيفيرول Cholecalciferol أما فيتامين (D_2) والمعروف بإسم الإرجوكالسيفيرول Ergocalciferol فيتميز بإحتوائه علي سلسلة جانبية للإرجوستيرول Ergosterol وهو الصورة من الفيتامين التي لا تتكون طبيعيا . ويصطلح علي تسمية مجموعة فيتامين (D_3) + فيتامين (D_2) اسم كالسيفيرول Calciferolويمثل الشكل التالي العلاقة التركيبية بين فيتامين (D_2) وفيتامين (D_3) من ناحية طليع كل منهما والكولستيرول والهرمون الإستيرويدي الكلاسيكي :

CHOLESTEROL

7-DEHYDROCHOLESTEROL
(Pro-Vitamin D_3)

SUNLIGHT
(Natural process)

VITAMIN D_3
or
CHOLECALCIFEROL

CORTISOL
(A CLASSIC STEROID HORMONE)

ERGOSTEROL
(Pro-Vitamin D_2)

UV LIGHT
(Commercial preparation)

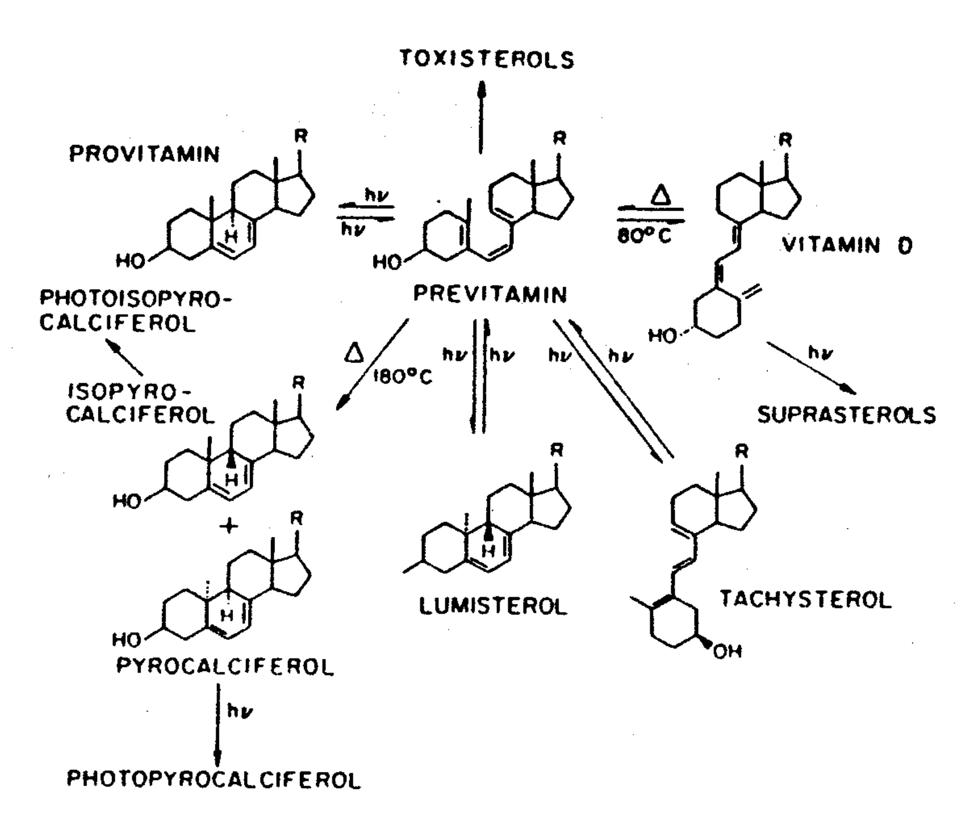
VITAMIN D_2
or
ERGOCALCIFEROL

ويتكون فيتامين (D_3) طبيعيا بتعريض طليعه وهو المركب 7 - dehydrocholesterol لأشعة الشمس . كما يمكن تخليق فيتامين (D_2) صناعيا بتعريض الإرجوستيرول ergoterol للأشعة الفوق بنفسجية .

ويمكن تعريف الفيتامين بأنه ذلك المكون الغذائي الذي يجب تناولة بكميات صغيرة جدا (آثار) للتأثير علي الوظائف الطبيعية للعمليات الفسيولوجية. ولا يمكن للجسم من أن يخلق أو يكون الفيتامين داخله بل يلزم إمداد الجسم به بإستمرار عن طريق الغذاء . غير أن المركب كولي كالسيفيرول Cholecalciferol هو الفيتامين الوحيد الذي يتكون داخل الجسم عند تعرضه لقدر معين من ضوء الشمس أو الأشعة الفوق بنفسجية . ويمكن لكل الثدييات ـ تحت ظروف معينة ـ تكوين كميات كافية من فيتامين (D) عن طريق التكوين الضوئي للأشعة الفوق بنفسجية . ولقد صنف الكالسيفيرول Calciferol كفيتامين وليس كهرمون إستيرويدي بطريق الصدفة البحتة . كما قدر الكيميائيون مقدار التشابه القوي بينه وبين الإستيرويدات الأخري . إلا أنه لم يعترف عامة بهذا الارتباط في العلوم البيولوجية الاكلينيكية أو الغذائية حتي أعوام ١٩٦٥ : ١٩٧٠ .

وتعتبر القابلية لتحول الاستيرول إلي فيتامين (D) بواسطة الأشعة الفوق بنفسجية وإحتواته علي رابطة زوجية بين ذرات الكربون ٥ و ٧ علي الحلقة (B) شرط أساسي لتصنيف هذا الإستيرول كطليع لفيتامين (D) .

وتلخص التفاعلات الآتية طريقة حدوث التفاعلات الكيميائية الضوئية التي تحدث لتكوين الكالسيفيرول Calciferol (فيتامين D) .



وتبدأ خطوات التغير بحدوث تفاعلات كيميائية ضوئية photochemical reaction تبدأ في المدار الإلكتروني orbital electrons لجزيئ المركب 7 - dehydrocholesterol والموجود علي صورة ثابتة أو ساكنة . إلا أن ذلك الجزيئ ينشط عند إمتصاصه لكمية مباشرة من الضوء (direct quantum) فيصبح عندئذ غيرمتوازن ـ من الناحية الديناميكية الحرارية - (thermodynamic) مع الوسط المحيط به فيفقد في النهاية طاقة الي ذلك الوسط علي إحدي الصور الآتية :

١) وميض ضوئي فلوروسنتي (Fluorescence) أو فوسفوري (Phosphorescence).

٢) طاقة كيميائية Chemical energy .

٣) طاقة حرارية Thermal energy .

وبفقده لتلك الطاقة يصبح الجزيئ في حالة ثابتة مرة أخري . ويتكون نتيجة لذلك مركب جديد بتركيب مختلف ويسمي في هذه الحالة قبل فيتامين(D) (Provitamine D) مثل لومي إستيرول (Lumisterol) أو التاكي إستيرول (Tachysterol) . ويشمل تحول مركب قبل فيتامين(D) إلي فيتامين(D) إنتقال الإيدروجين داخل الجزيئ من علي ذرة الكربون رقم (١٩) إلي ذرة الكربون رقم (٩) وقد يحدث هذا الإنتقال في غياب إستمرار التعرض للأشعة الفوق بنفسجية . ويرتبط بهذا الإنتقال دوران الحلقة (A) حول الرابطة الفردية بين ذرات الكربون رقم ٦ و ٧ مما ينتج عنه تكوين فيتامين (D_3) بتركيبه النهائي .

ولقد إنفتح عصر جديد في مجال فيتامين (D) منذ عام ١٩٦٤ عند إكتشاف طريقة التمثيل الغذائي لفيتامين (D) إلي ٣٠ ناتج من نواتجه التمثيلية (Metabolites) . وبات من الميسور الآن تقرير وجود نظام أصم (endocrine system) لتحويل فيتامين (D) والذي يعتبر مركبا قبل هرموني (Prohormone) إلي نواتج تمثيلية شقيقة تعتبر صور من فيتامين (D) ذات نشاط هرموني . ويعتبر الإستيرويد 1 , 25- dehydroxy Vit. D_3 والذي يرمز له إختصارا بـ 1, 25 - $(OH)_2 D_3$ الصورة النشطة من فيتامين (D) في الأمعاء . وتعتبر الكلي هي الغدة الصماء التي تنتج الصور النشطة بيولوجيا من فيتامين (D) فبعد التحول التمثيلي لفيتامين (D_3) إلي 1 , 25- dehydroxy Vit. D_3 بواسطة الإنزيم الميكروسومي في الكبد يصبح هذا الإستيرويد من النوع ال Seco - steroid مادة واقعة تحت تأثير أي من الإنزيمات الآتية والموجودة في ميتوكوندريا خلايا قشرة الكلي :

1) 25 (OH) D - 1 - hydroxylase . 2) 25 (OH) D - 24 - hydroxylase

ويوحد الإنزيم الأول (1 - hydroxylase) في كل أقسام الفقاريات والتي تشمل البرمائيات والزواحف مرورا بالطيور ثم الثدييات . ويودي تكوين الصورة 1, 25 - $(OH)_2 D_3$ إلي تكوين الإنزيم الثاني (24 - hydroxylase)الذي يعمل علي تكوين الصورة 24, 25 - $(OH)D_3$

ويمكن تصوير تلك التفاعلات كالآتي :

25 (OH) D - 1 - hydroxylase   1,25 $(OH)_2$

D_3

25 hydroxyvitamine D_3

25 (OH) D - 24 - hydroxylas   24 ,25 $(OH)_2$ D_3

ويوجد من الدلائل ما يؤكد أهمية دور الصورة 24 ,25 $(OH)_2$ D في تنظيم التطور الوظيفي للعـظام ووظائف الغدة الجاردرقية . وعليه فـإن كـلا الصورتـين 24 ,25 $(OH)_2$ D_3 والـ 1,25 $(OH)_2$ D_3 هما الصورتان الأساسيتان من فيتامين (D) التي تقوم بتنظيم الإسـتجابات البيولوجية المميزة لهذا الفيتامين .

الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفسفور

مقدمـــــة :

يعتبر الكالسيوم والفوسفور من أكثر العناصر الغير عضوية شيوعا في أجسام الإنسان والحيوانات المختلفة . حيث يكونان معا المعادن التركيبية . كما يعتـبر الكالسـيوم والفوسـفور من العوامل اللازمة لحدوث العديد من العمليات الخلوية .

ويحتاج الكائن الحي إلي إمداد كافي من الكالسيوم والفوسفور لحدوث درجـة مثلـي من النمو ومقابلة إحتياجاته التمثيلية والتركيبية . لذا فيجب إمداد الكائنات الراقية بالكالسيوم والفوسفور بصفة مستمرة ودائمة . وبالتالي فيجب أن يكون مستوي تركيزهما في البلازما ثابتا وفي حدود ضيقة من التغيير بفضل ميكانيكية تنظيمية شديدة الدقة .

الأعضاء المشاركة في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور :

في الحيوانات الراقية ـ تشترك ثلاثة أنسجة محددة في إحداث الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفورCalcium and phosphorus homeostasis وهي :

١) الأمعاء : يدخل عن طريقها أيونات الكالسيوم والفوسفور إلي البيئة الداخلية للكائن الحي

٢) العظام : يخزن فيه هذين العنصرين للمساهمة في تنظيم مستواهما في الدم دقيقة بدقيقة.

٣) الكلي : وفيها يتم مراقبة وتنظيم معدل إفرازهما .

اولا : الأمعـــــــاء :

يتوافق التكوين المورفولوجي والتركيب الخلوي للأمعاء لتكون لها كفاءة خاصة في عمليات إمتصاص المكونات الغذائية بصفة عامة والكالسيوم والفوسفور بصفة خاصة . أما التكوين التشريحي للطبقة المخاطية في الأمعاء فيعطي كفاءة مثلي للنسبة بين سطح خلايا تلك الطبقة إلي حجمها وبالتالي يسهل عمليات الإمتصاص المعوي .

ثانيا : العظـــــــم :

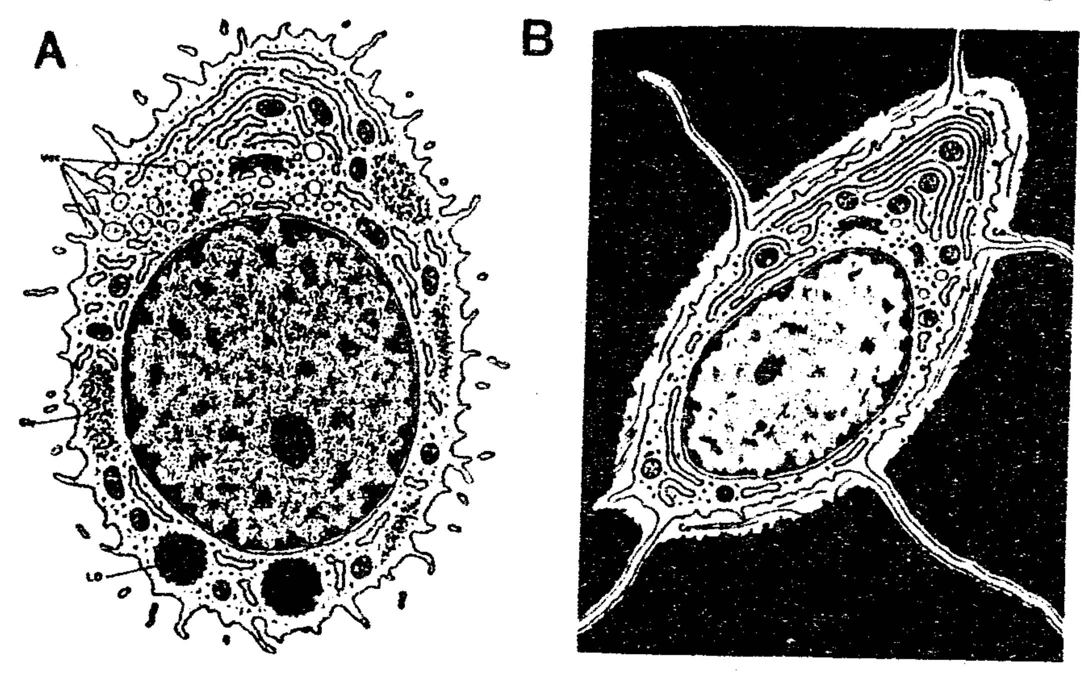
يعتبر العظم نسيج معقد يتكون من خلايا ومادة بين أو خارج تلك الخلايا . تتكون من مركبات عضوية وأخري معدنية . وخلايا العظم علي أنواع عديدة من الناحية المورفولوجية والوظيفية . إلا أنها جميعا من منشأ واحد مشترك هو النسيج المتوسط (الميزونكيمي) Mesenchymal tissue أما الأنواع الرئيسية لتلك الخلايا فهي :

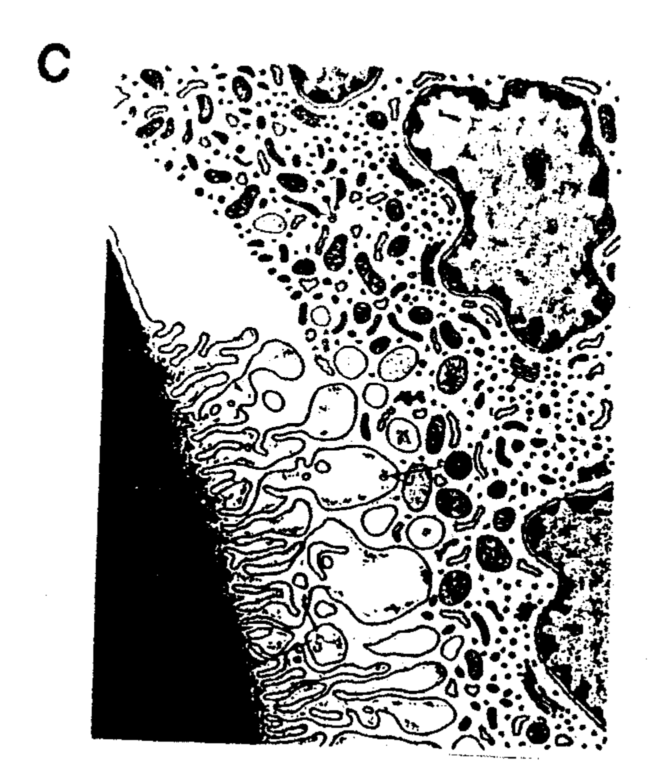
١) خلايا الغضروف Chondrocytes والتي تقوم بإفراز المرقد الكولاجيني Collagen matrex للمنطقة الغضروفية .

٢) الخلايا المكونة للعظم Osteoblast .

٣) الخلايا المحللة للعظم Osteoclast. وهي خلايا متعددة الأنوية تقوم بتحليل العظام .

وفيما يلي شكلا يبين تركيب خلايا العظم السابق ذكرها . حيث يمثل الشكل (A)خلايا الغضروف او Chondrocytes أما الشكل (B) فيمثل الخلايا المكونة للعظم Osteoblast ويمثل الشكل (C) الخلايا المحللة للعظم Osteoclast .





وفيما يلي جدولا يبين تركيب العظم :

نوع المادة	إسم المادة	النسبة المئوية للوزن الجاف
بللورات غير عضوية	أملاح hydroxyapatite	٦٥ : ٧٠
مرقد عضوي	Osteoid	٣٠ : ٣٥

ويمثل بروتين الكولاجين حوالي ٤٠٪ من تركيب ال osteoid

ويمكن تقسيم التكوين الوظيفي للنسيج العظمي إلي وجهين هما :

١) ذلك المعني بإنتاج وإفراز المرقد الكولاجيني للعظم والواقع خارج الخلايا العظمية .

٢) ترسيب الكالسيوم المعدني hydroxyapatite crystals في هذا المرقد .

ويجدر بنا في هذا المقام من أن نوكد أن العظم ما هو إلا نسيج ديناميكي دائم التغيرطول حياة الجهاز الهيكلي .

ولا يقتصر تحديد طبيعة وسلوك النسيج العظمي علي أي من المرقد الكولاجيني أو البللورات المعدنية خارج الخلايا العظمية أو الأنواع المتعددة من الخلايا المرتبطة بالعظم بل أنهم جميعا يمثلون تكوينا متفردا من الوجهة العضوية وغير العضوية بالإضافة إلي الصفات البيوكيميائية لتلك الأنواع من الخلايا العظمية لتؤكد ما للعظم من صفات ميكانيكية متفردة تجعله قادرا علي حمل وتدعيم الأنسجة الرخوة في الجسم إلي جانب إعطاؤه القدرة كمخزن ديناميكي لأيونات الكالسيوم والفوسفور اللازمة لإحداث الثبات الذاتي المعدني في كل أجزاء الجسم .

ويتم تخليق المرقد العظمي بيولوجيا كما يتم توزيعه وإفرازه وإضافة الأملاح إليه وفي النهاية تحلله تبعا لتأثير الإشارات الفسيولوجية والهرمونية عند وقت معين . ويتم إنتاج المرقد العضوي بواسطة الخلايا المكونة للعظم (Osteoblast) بالطريقة الآتية :

١) تكوين جزيئات من كولاجين أولي (Protocollagen) داخل الخلايا المكونة للعظم بواسطة نظامها الريبوسومي بالطريقة التقليدية لتخليق البروتين .

٢) يتبلمر الكولاجين الأولي (Polymerized) لتكوين لولب ثلاثي من ثلاثة خيوط يتكون كل خيط منها من تتابع أحماض أمينية خاصة .

٣) يتكون طليع الكولاجين (Procollagen) نتيجة لعمليتي نزع الهيدروكسيل الإنزيمي (Enzymatic dehydroxylation) ثم (Glycosylstion) ليكون جزيئ كبير macromolecule

٤) يتم إفراز طليع الكولاجين خارجيا في المسافة حول الخلايا المكونة للعظم حيث يحدث لها تحولات إضافية لتكوين مركب يعرف بالـ (Tropocollagen) .

٥) يحدث بلمرة للـ (Tropocollagen) لتكوين لييفات دقيقة (microfibrils) يتكون كل منها من ثلاثة جزيئات من الـ (Tropocollagen) .

٦) تمر اللييفات الدقيقة بعملية بلمرة لتكوين الألياف الكولاجينية النهائية .

ويأخذ الوقت بين تخليق المرقد العضوي خارج الخلايا المكونة للعظم ومعدنته (miniralization) حوالي ٥ : ١٠ أيام ويتوقف ذلك الوقت - علي ما يبدو - علي وجود فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية .

وتبدأ الخلايا المكونة للعظم Osteoblast في التميز وتنغمس داخل مرقد العظم Bone matrex علي هيئة خلية عظمية كبسولية Osteocyst بعد تمام إفرازها للكولاجين الأولي . وتستمر هذه الخلايا بعد ذلك في التميز حتي تصبح قادرة علي إفراز حبيبات كلسية في مرقد العظم . ويمكن لهذه الحبيبات من تسهيل تراكم الكالسيوم والفوسفور خارج الخلايا حيث يؤدي في النهاية إلي ظهور فوسفات الكالسيوم الغير بللوري . يتبلور فوسفات الكالسيوم بعد ذلك إلي تركيب أساسي للعظم يعرف بالـ structure hydroxyapatite داخل مرقد ألياف الكولاجين .

ولفهم التنظيم الهرموني للثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور فإنه من المهـم الإشـارة بأن النسيج العظمي نسيج ديناميكي دائم التغير في إتجاهات النشاط التمثيلـي لمختلـف خلايـاه أو حركة تدفق المواد المعدنية داخل أو خارج مختلف أجزاء العظم .

ويمكن تقسيم كالسيوم العظم إلي صورتين أساسيتين :

الصورة الأولي : القابلة للتبـادل وهـي تنقسـم بدورهـا إلي جزئـين : الأول القـابل للتبـادل السريع وفيه يحدث التبادل دقيقة بدقيقة . والثاني القابل للتبادل البطيئ .

الصورة الثانية : هي الصورة الثابتة وهي التي تساهم في عمليـات إعـادة صياغـة العظـم والـتي تشمل علي معدنته وزيادة تكوينه (كما في حالة النمو) وإنحلاله .

وتقع كل من عمليتي تكوين العظام وانحلالها تحت تأثير المنظمات الهرموزنيـة لتمثيـل الكالسيوم . حيـث تمثـل كـل مـن التبـادل السـريع والبطيـئ الإتـزان الكيميـائي بـين العظـم والسوائل خارج الخلايا .

ثالثا : الكليـــــــــة :

لا تعتبر الكلية مسئولة عن الثبات الذاتي للإلكتروليتـات في الجسـم وترشـيح وإزالـة الفضلات النيتروجينية فحسب ، بل أنها تعمل أيضا كغدة صماء للعديد من أقسام الهرمونات والتي تشمل الصور من فيتامين (D) ذات النشاط الهرموني .

ويتم تنظيم مستوي الكالسيوم في الدم وعلي الأخص الصورة المتأينة منه من خـلال التداخل بين تأثير كل من :

١) تحريك الكالسيوم من وإلي العظم .

٢) إمتصاص الكالسيوم من خلال الأمعاء .

٣) إعادة إمتصاص الكالسيوم المرشح من الكريات الكلوية من خلال الأنيبيات الكلوية .

ففي الإنسان مثلا يتم ترشيح حوال ١١٫٠٠٠ ملليجرام (٢٧٥ ملليمول) كالسيوم من الدم بواسطة الكريات الكلوية . إلا أن حوالي ٥ر : ١ ٪ من تلـك الكميـة المرشـحة هـي التي تفقد في البول بينما يعاد إمتصاص الكمية الباقية من خلال الأنيبيات الكـلوية مما يعكس القدرة الفائقة لتلك الوحدات البولية علي إعادة إمتصاص الكالسـيوم . فيفقـد الإنسـان يوميا ١٠٠ : ٢٠٠ مللجم من الكالسيوم في البول . بالإضافة إلي ما تقدم يوجد العديد من العوامل الغير هرمونية بالإضافة إلي هرمون الجاردرقية وفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية قد تؤخـر تعـامل الكلية مع معدل إخراج الكالسيوم .

ومع وضع الطبيعة الديناميكية لسائل الكلية في الإعتبار ـ يمكـن إفـتراض أنـه يمكـن زيادة معدل فقد الكالسيوم في البول إمـا نتيجـة إنخفـاض معـدل إعـادة إمتصاصـه عـن طريـق الأنيبيات الكلوية أو عن طريق زيادة معدل ترشيحه من خـلال الكريـات الكلويـة أو كنتيجـة للإثنين معا. ولزيادة معدل ترشيح الكالسيوم من الكريات الكلوية تأثير غير كبير علـي معـدل فقد الكالسيوم عن طريق البول . إلا أن حدوث هذه الزيادة في حالة إرتفاع معدل أو مستوي كالسيوم الدم يودي في العادة إلي خفض ملحوظ في معدل إعادة إمتصاص هـذا الكـاتيون مـن خلال الأنيبيات الكلوية .

ومن جهة أخري فإن تنظيم مستوي الفوسفور في الدم لا يتم بنفس الدقـة الـتي يتـم بها تنظيم الكالسيوم . حيـث يتـم إمتصـاص حـوالي ٤٠ : ٦٠ ٪ من الفوسـفور المتـاح في الغذاء من خلال الأمعاء . ويتم ترشيح فوسفور الدم الغـير عضـوي أيضـا بكفـاءة عـن طريـق الكرايات الكلوية . حيث تبلغ الكميـة المرشـحة يوميـا ٦٫٠٠٠ : ١٠٫٠٠٠ ملليجـم ويعـاد إمتصاص ٨٠ : ٩٠ ٪ من هذه الكميـة المرشـحة . وبالتـالي فيبلـغ معـدل الفقـد اليومـي مـن الفوسفور الغير عضـوي في البـول ٧٠٠ : ١٥٠٠ ملليجـم . وعليـه فيفقـد كميـة أكـثر مـن الفوسفور يوميا في البول بالمقارنه بالكمية المفقودة من الكالسيوم . ويلعب هرمون الجاردرقية

وفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية أدوارا هامة في تنظيم كمية الفوسفات التي يتم إخراجها يوميا عن طريق البول وهو ما سنتناوله فيما بعد .

وتصبح الأنيبيات الكلوية أكثر قدرة علي إعادة إمتصاص الفوسفات من البول إذا ما قورنت بقدرة الكريات الكلوية علي ترشيحها في البول تحت ظروف تحديد كمية فوسفات الغذاء . مما يؤدي إلي حفظ هذا الأنيون الهام للجسم . وعلي النقيض في حالة زيادة فوسفات الغذاء . فقد ترتفع - في هذه الحالة - تركيزات الفوسفور في بلازما الدم مما يؤدي إلي زيادة معنوية في كمية المفرز منه في البول .

ميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور :

Calcium and Phosphorus Hemeostasis:

يتحقق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور بحدوث نوع من التوافق الشديد بين معدلات إمتصاصهما من الأمعاء الدقيقة وتراكمهما وإعادة إمتصاصهما بواسطة الأنسجة العظمية وإفرازهما عن طريق الكلي .

وتشمل المنظمات الصماء لتمثيل الكالسيوم والفوسفور ثلاثة منظمات منها هرمونين ببتيدين هما هرمون يفرز من الغدة الجاردرقية Parathyroid hormone (PTH) وهرمون آخر يفرز من الغدة الدرقية هو الكالسيتونين Calcitonine (CT) أما المنظم الثالث فهو فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية . ويعكس التأثيرات المتبادلة والمتكاملة لتلك المنظمات الثلاثة علي الإحتفاظ بدرجة عالية من الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور دورهما الدقيق والهام في العمليات الحيوية في الحيوانات الراقية . ولا يقتصر ضرورة وجود درجة عالية من الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور علي الدم فحسب بل يوجد هذا الثبات علي نسبتيهما في جميع السوائل البين خلوية أي الموجودة خارج الخلايا. وعليه فنلاحظ أنه كلما زادت دقة درجة الثبات الذاتي لأي عنصر أو مكون أو مادة في الجسم كلما كانت هناك ميكانيكية وعلاقة هرمونية دقيقة لتحقيق وتأكيد حدوث وإستمرار هذه الدرجة من الثبات الذاتي .

ويوجد الكالسيوم في بلازما الدم علي ثلاثة صور

١) حر أو متأين Free or ionized .

٢) مركب أو متحد مع أيونات عضوي مثل السترات .

٣) مرتبط مع البروتينات .

وترتبط نحو ٤٥ ٪ من نسبة الكالسيوم الكلية بالبروتين . حيث يكون غالبية هذا الإرتباط بألبيومين السيرم . ويتراوح تركيز أيونات الكالسيوم الحرة في الظروف الفسيولوجية العادية مابين ٩ : ٥ر١٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر . ويشير إختلال تركيزها عن تلك الحدود إلي إمكانية حدوث خلل في الهرمونات المنظمة للكالسيوم . ويتم إنفراد أيونات الكالسيوم الحرة في بلازما الدم عن طريقين : الأول نتيجة للتأثيرات الهرمونية والثاني نتيجة لحدوث تغيير في تركيز بروتينات البلازما . وعلي العموم تشير كل الدلائل علي أن أيونات الكالسيوم هي الصورة المؤثرة من الناحية البيولوجية علي مختلف العمليات الحيوية بالجسم .

وبالنسبة للفوسفور - فلا يلاحظ مثل ذلك التنظيم الدقيق لتركيز مختلف أيونات الفوسفات في البلازما . ويتراوح تركيز أيونات الفوسفات في بلازما الدم تحت الظروف الطبيعية ما بين ٥ر٢ : ٣ر٤ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر من البلازما وترتبط حوالي ١٠ ٪ من كمية الفوسفات بالبروتين وتظل الكمية الباقية علي صورة فوسفات أحادية أو فوسفات ثنائية حيث تتوقف نسبة كل منها علي درجة pH الدم . وللفوسفات العديد من الوظائف البيولوجية تمتد من دورها كأيونات غير عضوية إلي مشاركتها المتعددة كفوسفات عضوية في تكوين البروتينات الإنزيمية والتركيبية وكذا الأحماض النووية .

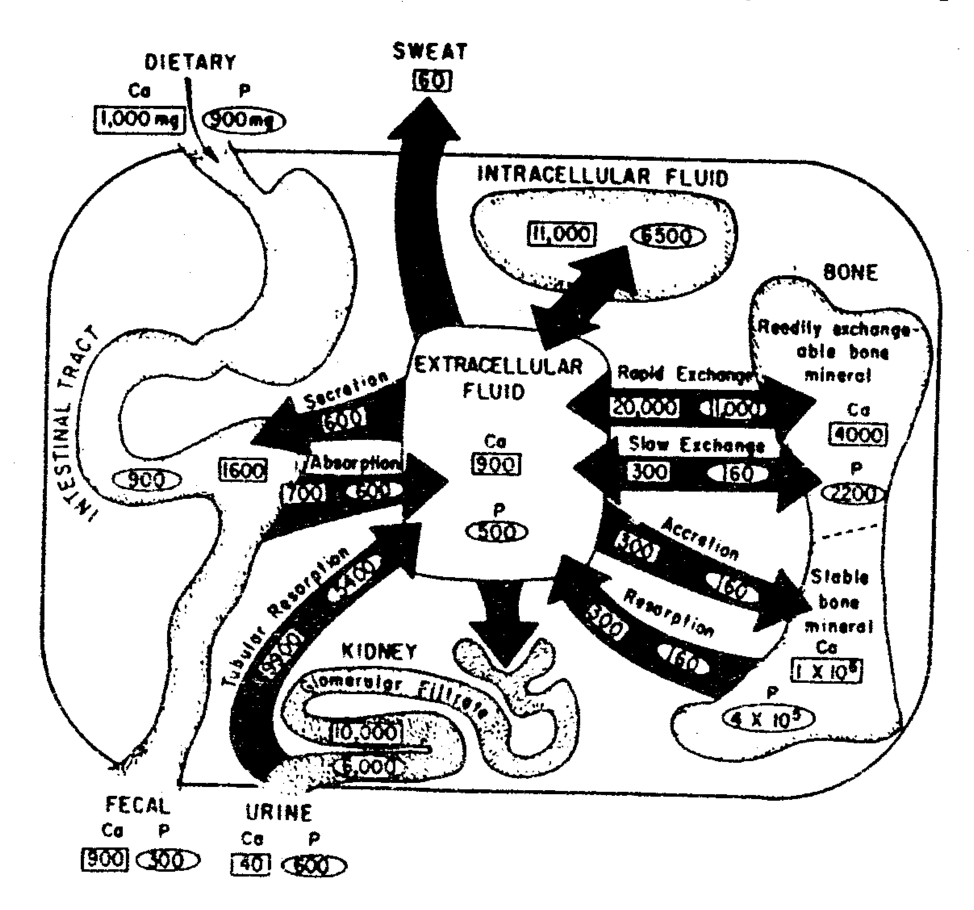
وكما سبق لنا ذكره - فتعتبر الأمعاء والكلي والعظم الأعضاء الأساسية المشاركة في حفظ الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور . ونضيف هنا أن للهرمونات الثلاثة المنظمة للكالسيوم القدرة علي التكامل في تأثيراتها البيولوجية لحفظ درجة الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور . فيلعب فيتامين (D) دور دائم وسائد في زيادة معدل إمتصاص

الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء . وينظم كمية الممتص منهما تبعا لمدي الإحتياجات الغذائية والفسيولوجية للجسم وبواسطة إشارات فسيولوجية معينة . ويحدث توازن دقيق في العظام بين معدلات ترسيب وتحريك الكالسيوم والفوسفور . كما يحدث توازن في الكلي أيضا بين معدلات إعادة امتصاصهما أو إفرازهما . ويؤدي هذا التوازن الذي يبدأ فور دخول الكالسيوم والفوسفور الممتص إلي بلازما الدم إلي الوصول إلي درجة الثبات الذاتي المطلوبة لهما . ففي حالات زيادة أو نقص معدلات إمتصاص الكالسيوم والفوسفور من الأمعاء يتجه مسار عملية التوازن إما إلي زيادة تحريكهما من العظم أو زيادة إفرازهما في البول للمحافظة علي مستوي كالسيوم الدم عند الحدود الفسيولوجية العادية ويرتفع مستوي كالسيوم السيرم أيضا عند زيادة أو تنبيه معدل إمتصاصه من الأمعاء أو تنبيه معدل تحريك كالسيوم العظم أو بواسطة تنبيه هرمون الجاردرقية أو زيادة معدل إعادة إمتصاصه من الأنابيب الكلوية .

ويعتبر العظم عضوا أساسيا او رئيسيا في تمثيل الكالسيوم والفوسفور. ويوجد العديد من العمليات الهرمونية المنظمة والحاكمة لمعدلات وإتجاه عمليات التمثيل الغذائي للكالسيوم والفوسفور سنتناولها بالشرح فيما بعد .

ويمتص كل من الكالسيوم والفوسفور داخل الجسم من خلال الإثني عشر والمعي الصائم (Jejunum) وفي الإنسان . يضاف ٦٠٠ : ٧٠٠ ملليجم من الكالسيوم ناتجة من الإفراز المعدي علي محتوي الأمعاء من الكالسيوم بالإضافة إلي كالسيوم الغذاء . ويبلغ الكمية من الكالسيوم المعاد إمتصاصها في الدم من مجموع كمية الكالسيوم في الفراغ المعوي والتي تتراوح ما بين ١٦٠٠ : ١٧٠٠ ملليجم حوالي ٧٠٠ ملليجم فقط وتخرج الكمية المتبقية ومقدارها ٩٠٠ : ١٠٠٠ ملليجم مع البراز.ويحدث التوازن في مستوي الكالسيوم في الدم بعد دخوله إلي الدورة الدموية نتيجة للتوازن الحادث بين الكمية الداخلة والخارجة منه في العظام والكمية المرشحة منه في البول والمعاد إمتصاصها بواسطة الأنيبيات الكلوية . بالإضافة

لحدوث التوازن بين السوائل الخلوية الخارجية والداخلية وهو ما يوضحه الشكل التالي :



النظريات المفسرة لميكانيكية تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور :

لقد كان من المعتقد قبل معرفة الدور الحيوي الذي يلعبه كل من الكالسيتونين وفيتامين (D) ونواتجة التمثيلية بالإشتراك مع هرمون الجاردرقية في تنظيم مستويات كل من الكالسيوم والفوسفور في الدم ومختلف سوائل الجسم ثابتا عند الحدود الفسيولوجية لكل جنس من أجناس الحيوانات المختلفة أن لهرمون الجاردرقية الأهمية الكبري في تنظيم أيونات الكالسيوم في سوائل الجسم حيث يتركز فعله البيولوجي – حسب هذا الإعتقاد – عن طريقين هما الكلي حيث تنظم إخراج الفوسفات الغير عضوية في البول والعظم حيث يساعد

علي تحريك الكالسيوم من العظام إلي الدم . لذا وضعت نظريات لمحاولة تفسير ميكانيكية الفعل البيولوجي لهرمون الجاردرقية نذكر منها النظريتين الآتيتين :

أولا : النظرية العظمية Osteous Theory :

وملخص هذه النظرية أنه عندما ينخفض مستوي كالسيوم سيرم الدم تتنبه الغدة الجاردرقية فيزيد معدل إفرازها لهرمون الباراثرمون الذي يعمل علي زيادة نشاط الخلايا الهادمة العظمية Osteoclast في إنحلال العظم Osteolysis وإنتقال الكالسيوم منه إلي سيرم الدم فيرتفع مستواه في السيرم مما يكون له تأثير إغتذائي عكسي علي معدل إفراز الباراثرمون (تنقص الكمية المفرزة منه) فيقل عندئذ نشاط الخلايا الهادمة العظمية مما يسمح بترسيب الكالسيوم الزائد في العظم وينخفض تبعا لذلك كالسيوم الدم مرة أخري مما يودي إلي تنبيه الجاردقية لإفراز الباراثرمون ... وهكذا . ويمكن تبسيط ذلك كما يلي :

كالسيوم السيرم ⟵ ينبه ⟵ الجاردرقية ⟵ إفراز ⟵ الباراثرمون

↑ ↓ينشط

إنخفاض الخلايا الهادمة

يودي إلي العظمية Osteoclast

↑ ↓ تنبه ↓تمنع

الباراثرمون ← يثبط إفراز ← كالسيوم السيرم ← يزيد ← إنحلال العظم ↓

ترسيب الكلسيوم في العظم

ثانيا : النظرية الكلوية Renal Theory :

ويبني جوهر هذه النظرية علي أساس أن للباراثرمون تأثير علي الأنيبيات الكلوية حيث يقلل من مقدرتها علي إمتصاص أو إعادة إمتصاص الفوسفات من البول فيزيد نتيجة لذلك تركيز الفوسفات في البول ويقل تركيزها في الدم مما يستتبعه زيادة تركيز الكالسيوم في

الدم فيؤدي ذلك إلي تثبيط إفراز الباراثرمون فينخفض تركيزه مما يساعد علي زيادة مقدرة الأنيبيات الكلوية علي إعادة إمتصاص الفوسفات من البول ويقل تركيزها في البول ويزيد تركيزها في الدم مما يؤدي إلي قلة تركيز الكالسيوم في الدم فيزداد من حديد معدل إفراز الباراثرمون ... وهكذا . ويمكن تبسيط ذلك فيما يلي :

زيادة ⟵ إفراز الباراثرمون ⟵ يؤثر علي ⟵ الأنيبيات الكلوية

↑ تقلل الفوسفات في الدم وتزيد في البول — يزيد كالسيوم الدم ↓

ينبه — يثبط الجاردرقية

كالسيوم الدم — يقل — الأنيبيات الكلوية — يؤثر علي — الباراثرمون — يقل إفراز

تزيد الفوسفات في الدم وتقل في البول

مما تقدم يتضح لنا أن أساس النظرية الأولي مبني علي العلاقة العكسية بين درجة تركيز كالسيوم السيرم ودرجة نشاط الغدة الجاردرقية علي إفراز الباراثرمون . ومعتنقوا فكر هذه النظرية لا يعطون للعلاقة بين تركيز الكالسيوم وتركيز الفوسفات أي إعتبار . ولكن إهتمامهم الأساسي منصب علي إستجابة الخلايا الهادمة العظمية لتأثير الباراثرمون وما تستتبعه هذه الإستجابة من تغيير في درجة تركيز كالسيوم السيرم .

أما أساس النظرية الثانية فمبني علي العلاقة العكسية بين تركيز كل من الفوسفات والكالسيوم . وهم في ذلك يعطون كل الأهمية إلي تأثير الباراثرمون علي الأنيبيات الكلوية والتي ونتيجة لإستجابتها لفعل الباراثرمون تغير من درجة تركيز الفوسفات إرتفاعا أو إنخفاضا مما يستتبعه تغير عكسي في درجة تركيز الكالسيوم في الدم .

ومهما إختلفت النظريتـان إلا أنهمـا يتحـدان في جوهـر واحـد وهـو وجـود علاقـة عكسية مباشرة بين تركيز الكالسيوم في الدم وكمية المفـرز مـن البـاراثرمون . ولقـد أغفلـت النظريتان العلاقة العكسية بين معدل إفراز الباراثرمون من الجاردرقية والكالسيتونين من الدرقية كما أغفلتا الدور الحيوي لكل مـن الكالسـيتونين وفيتـامين(D) ونواتجـه التمثيلية في إحـداث الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسـفور في سـوائل الجسـم المختلفـة . وهـو مـا سـنقوم بشرحه بشيئ من التفصيل فيما يلي :

<u>الدور الحيوي لكل من هرمون الجاردرقية والكالسيتونين وفيتامين(D) ومشتقاته التمثيلية في إحداث الثبات الذاتي للكالسيوم والفوسفور :</u>

١) <u>هرمـــون الجــــاردرقية :</u>

يعتبر كل من الكلي والعظم الأعضاء الأساسية المعرضـة لفعـل هرمـون الجاردرقيـة . ولو أن لهذا الهرمون تأثير علي الأمعاء . إلا أن هذا التأثـير يكـون غـير مباشـر حيـث يتحقـق نتيجة لتأثيره التنشيطي في تنبيه تخليق الكلي للـ $1,25(OH)_2D_3$.

<u>وتتلخص التأثيرات البيولوجية لهرمون الجاردرقية في أنه يؤدي إلي زيادة كل من :</u>

١) تركيز كالسيوم البلازما .

٢) معدل إفراز الكلي للفوسفات المحتوية علي الهيدروكسي برولين لتقليل إفرازالكالسيوم .

٣) معدل التحلل العظمي Osteolysis بواسطة خلايا الـ Osteoclast والـ Osteocytes .

٤) يزيد معدل تحول الـ $25(OH)_2D_3$ إلي الـ $1,25(OH)_2D_3$ في أنسجة الكلي .

ويستجيب العظم لتاثيرات هرمون الجاردرقية علي مرحلتين حيث يعمل ـ خلال دقائق من حقنه ـ علي تحريك معادن العظام ورفع مستويات الكالسيوم والفوسفور في الدم.وتستعمل هذه الخاصية في التقدير البيولوجي للهرمون في الحيوانات المستأصل غددها الجاردرقية ويعمل ـ علي المستوي البطيئ ـ علي زيادة حجم وعدد الخلايا الهادمة العظمية (Osteoclasts)

فينقلب التوازن بين تلك الخلايا وخلايا البناء العظمي (Osteoblast) ويعاد صياغة معدل إنحلال العظم فيكون معدلات التحلل العظمي أعلي قليلا من معدلات البناء . مما يودي إلي توازن هيكلي سلبي لكل من الكالسيوم والفوسفور . وبستتبع إستمرار معدلات إنحلال العظام زيادة معدل إفراز الإنزيمات الليزوسومية (Lysosomal enzymes) لتحريك المرقد العظمي (bone matrex) مما يودي إلي زيادة مستويات الحمض الأميني هيدروكسي برولين (hydroxyproline) في الدم .

وينبه هرمون الجاردرقية إخراج الفوسفات في البول بينما يشجع إعادة إمتصاص الكالسيوم . ويتم ذلك من خلال التأثير علي الأنيبيات الكلوية القريبة (Proximal tubule) في النفرون (الوحدة البولية في الكلي) .

ويعمل البارائرمون بالإضافة إلي ذلك علي زيادة معدل إخراج البوتاسيوم والصوديوم والبيكربونات والأحماض الأمينية مع خفض إفراز الأمونيا والكالسيوم .

ولا زالت طبيعة تأثيرات هرمون الجاردرقية علي خلايا العظم والكلي غير واضحة الفهم حتي الآن . إلا أن هناك من الدلائل ما يشير إلي أن للهرمون القدرة علي تنبيه إنزيم الأدينيلات سيكلاز (adenylate cyclase) وتكوين الـ (cAMP) . ولم يمكن حتي الآن تحديد طبيعة مستقبلات الهرمون علي جدرخلايا العظام إلا أنه أمكن تمييزها في الكلي. ويمنع إنخفاض تركيز الصوديوم خارج الخلايا من إمكانية تأثير هرمون الجاردرقية علي معدل تشرب الكالسيوم عن طريق كل من خلايا العظام والكلي.وبالتالي فيفترض أيضا أن الهرمون يقوم بتنبيه إفراز الكالسيوم من العظام وإعادة إمتصاصه من خلال الأنيبيات الكلوية عن طريق ميكانيكية التبادل بين الصوديوم والكالسيوم . غير أنه من غير الواضح ما إذا كانت كل التأثيرات البيولوجية لهرمون الجاردرقية علي الأنسجة الكلوية والعظمية تقع تحت التأثير المنظم للـ(cAMP) أو أن هناك سبل مستقلة أخري لإستخلاص التأثيرات البيولوجية لهذا الهرمون .

٢) الكالسيتونين Calcitonine :

يفرز الكالسيتونين كما سبق أن ذكرنا من خلايا (C ells) الموجودة داخل الحويصلات الغدية للدرقية أو في المسافات البين حويصلية بها . ويعتبر تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم والسوائل البين خلوية من أهم العوامل الفسيولوجية التي تؤثر علي مدي إفراز خلايا (C) للكالسيتونين . ويفرز الكالسيتونين بإستمرار تحت الظروف الطبيعية من تركيز الكالسيوم في الدم ويزداد معدل إفرازه كإستجابة لإرتفاع نسبة الكالسيوم في سيرم الدم . ولأيونات الماغنسيوم تأثير مماثل في هذا الشأن . إلا أن هذا التأثير يلاحظ فقط تحت الظروف التجريبية ومصاحبة للمستويات الغير فسيولوجية من الماغنسيوم .

وتخزن خلايا (C) كميات وفيرة من الكالسيتونين في سيتوبلازمها علي صورة حبيبات إفرازية تخرج من تلك الخلايا بسرعة إلي الشعيرات الدموية بين الحويصلية عند إرتفاع نسبة الكالسيوم في الدم حيث تتحول إلي هرمون . فإذا حدث تنبيه نتيجة إرتفاع كالسيوم الدم فإن ذلك يستتبعه زيادة في الحبيبات الإفرازية مع إرتفاع في عملية التخليق الطبيعي للهرمون وزيادة إفرازه . وتتضخم الشبكة الاندوبلازمية (Endoplasmic reticulum) في خلايا (C) بما عليها من ريبوسومات في هذه الحالة . كما تتضخم الخلايا نفسها كإستجابة لإستمرار إرتفاع تركيز الكالسيوم في سيرم الدم . ويتلاشي التأثير التنبيهي لتكوين الكالسيتونين ويزداد تجمع الحبيبات الأفرازية في سيتوبلازم خلايا (C) عند إنخفاض كالسيوم السيرم . ويعتبر تخزين كميات كبيرة من المواد المكونة للكالسيتونين في خلايا (C) وسرعة إفراز الهرمون كإستجابة لأي زيادة في كالسيوم سيرم الدم عن الطبيعي إنعكاسا للدور الفسيولوجي للكالسيتونين كهرمون طوارئ يمنع زيادة تركيز الكالسيوم في الدم .

ويزداد إفراز الكالسيتونين كإستجابة لإرتفاع نسبة الكالسيوم في العليقة وحتي قبل حدوث أي زيادة في نسبة كالسيوم الدم . وقد يرجع ذلك إما إلي زيادة حساسية

الكالسـيتونين لأي زيـادة ولو طفيـفة أو غير محسـوسة في كالسيوم الـدم أو إلي نـوع من الإستجابة أو الفعل العكسـي بين الكالسـيتونين وبعـض الهرمونـات الهضمية ذات الحساسية الشديدة لنسبة الكالسيوم في العصارات الهضمية . ولقد أثبتت نتائج التجارب المعملية أن لكل من الجاسـترين (Gastrin) وقرينه المخلـق بنتاجاسـترين (Pentagastrin) والبنكريوزيمـين (Pancreozymen) والجلوكاجون (Glucagon) تأثـير منبه علي إفراز الكالسيتونين تحت الظروف المعملية مما يعطي دلالة قوية علي أن للهرمونات الهضمية تأثـير منبـه لإفـراز الكالسيتونين في مراحل مبكرة ليتمكن من منع أي إرتفاع في مستوي كالسيوم الدم عند زيادة كالسيوم العليقة . ومما يؤكد علاقة تلك الهرمونـات الهضمية بمعدل إفـراز الكالسيتونين ما لوحظ من تنبيه إفرازه بعد تناول عليقة عالية المستوي من الكالسيوم . كما يرتفع معدل إفراز الكالسيتونين في حالات الحمل وإدرار اللبن .

ويـؤدي حقـن الكالسـيتونين أو تنبيـه إفـرازه إلي خفـض مسـتوي كالسـيوم السيرم (hypocalcimia) مصحوبا بخفض مستوي الفوسـفات (hypophosphatemia) . ويعتبر تأثير كل من هرمون الجاردرقية والكالسيتونين متعارضين (Antagonistic) من حيث معدل ترسيب الكالسـيوم في العظام ومتعاونين (Synergistic) في خفض إعادة إمتصاص الفوسفات من الأنيبيبات الكلوية .

ويرجع تأثير الكالسيتونين علي خفض كالسيوم الدم أساسا كنتيجة لخفض معدل خروج الكالسيوم من الهيكل العظمي إلي الدم . وبالتالي إلي تأثيره المثبط والوقتي علي هرمون الجاردرقية ليسمح بترسيب الكالسيوم في الهيكل العظمي ومنع زيادته في الـدم . كما يكون خفض مستوي فوسفات الـدم كنتيجة للتأثير المباشر للكالسيتونين لزيادة معدل إنتقال الفوسفات من بلازما الدم إلي الأنسجة الرخوة والعظام وعدم السماح بإنتقالها من العظام إلي الدم . ولا يرتبط فعل الكالسيتونين بفيتامين (D) حيث يتشابه التأثير بين كل من الحيوانات

المغذاه علي علائق خالية من الفيتامين وتلك المغذاه علي علائق غنية به .

ويعزي التأثير المثبط للكالسيتونين علي إنتقال كالسيوم العظام إلي الدم نتيجة لفعل الباراثرمون إلي تأثيره المثبط علي الخلايا الهادمة العظمية أو إنحلال العظم (Osteolysis) .ويزيد الكالسيتونين من معدل إفراز الكالسيوم والصوديوم والكلوريد في البول وهوبذلك ذو تأثير عكسي لتأثير الباراثرمون الذي يعمل علي إعادة إمتصاص الكالسيوم وأيونات الإيدروجين .

وعموما يقترح وجود ثلاثة وظائف بيولوجية هامة - علي الأقل - للكالسيتونين .

١) وقاية الحيوانات الصغيرة والحديثة الولادة من إرتفاع مستوي كالسيوم الدم بعد الأكل .

٢) إبطال مفعول هرمون الجاردرقية في تحريك كالسيوم وفوسفور العظام .

٣) تنبيه معدل إخراج الفوسفور والكالسيوم في البول عن طريق الكلي .

هذا ويمكن الوصول إلي إستنتاج هام هو أن كل من الكالسيتونين والباراثرمون يعملان في توافق تام علي إيجاد نوع من التأثير الإغتذائي العكسي السالب المزدوج Dual negative feed - back centrol mechanism لحفظ تركيز الكالسيوم في السوائل البين خلوية علي درجة عالية من الثبات . ولقد دلت الدراسات علي أن الباراثرمون هو المسئول الرئيسي عن تنظيم كالسيوم الدم دقيقة بدقيقة تحت الظروف الطبيعية بينمايعتبر الكالسيتونين هرمون الطوارئ أي الهرمون الذي يعمل بفاعلية عند الإرتفاع الفجائي في كالسيوم الدم .

من كل ما تقدم نري أنه بعد إكتشاف الكالسيتونين ومعرفة تأثيراته البيولوجية المختلفة . أصبحت النظريات السابق الإشارة اليها والمتناولة شرح ميكانيكية تأثير الباراثرمون علي تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور محتاجة لشيئ من التعديل ليوضع في الإعتبار التأثير العكسي بين الباراثرمون والكالسيتونين إلي جانب التأثير العكسي بين نسبة أو مستوي الكالسيوم في الدم ومعدل إفراز كل من الباراثرمون والكالسيتونين . وكذا العلاقة العكسية بين تركيز كل من الكالسيوم والفوسفور . فلإرتفاع تركيز الكالسيوم في الدم مثلا

تأثيرين عكسين فهو يثبط إفراز البـاراثرمون بينما ينبه إفراز الكالسيتونين ليعمل الأخير علي خفض تركيز الكالسيوم في الدم بالطريقة السابق تناولها . فالعلاقة بين مستوي الكالسيوم في الدم ودرجة إفـراز البـاراثرمون علاقـة عكسـية سـالبة بينمـا هـي عكسـيةموجبة بـين مسـتوي كالسيوم الدم ومعدل إفراز الكالسيتونين .

٣) فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية :

يتقارب تأثيرات كل من هرمون الجاردرقية وفيتامين (D) مـع وجـود بعـض الفـروق بين تلك التأثيرات . فبينما ينظم الباراثرمون توازن الكالسيوم والفوسفات معا في الجسـم فـإن تأثير فيتامين (D) يتلخـص في تحريـك الكالسـيوم مـن الأنسـجة الرخـوة بالإضافـة إلي تحريـك الفوسـفور المصلـي إلي فوسـفور غـير عضـوي . كمـا يسـاعد فيتـامين (D) علـي إمتصـاص الكالسيوم من الأمعاء في حالات نقص الباراثرمون خاصة . وعليه فإعطاء الفيتامين في حالات نقـص البـاراثرمون يحسـن مـن الأعـراض المرضيـة الناتجـة . ولقـد وجـد أن إعطـاء الـ Dihydrotachypherol الذي يحضر نتيجة لإختزال فيتامين (D) يعطي نتيجـة أحسـن مـن إعطاء الفيتامين (Colecalciferol) في هذه الحالات . وما سوف نسوقه من أمثلة يوضح لنـا العلاقة بين الباراثرمون وفيتامين (D) .

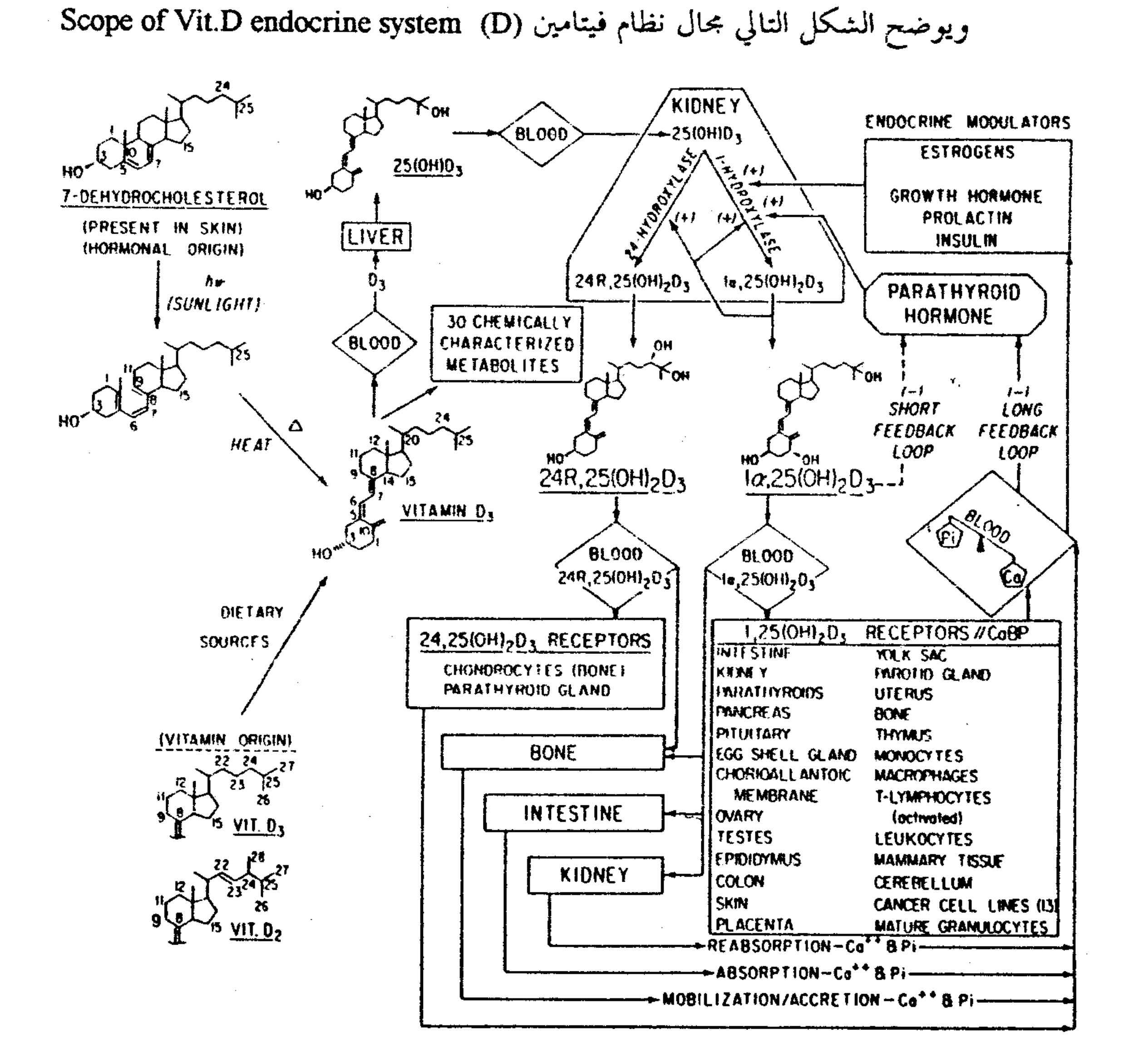
١) عند حقن مجموعة من الحيوانات بفيتامين (D) ومجموعة أخري بالباراثرمون لا تتأثر نسـبة الكالسيوم في سيرم دم المجموعة الاولي بينما تـزداد أيونـات الكالسـيوم في سـيرم دم حيوانـات المجموعة الثانية (المحقونة بالباراثرمون) .

٢) يؤدي حقن مجموعة من الحيوانات المصابة بالكساح بمقادير علاجيـة مـن فيتـامين (D) إلي زيـادة كـل مـن كالسـيوم وفوسـفور سـيرم الـدم يسـتتبعه زيـادة ترسـيبهما في العظـم وشـفاء الحيوانات من الكساح. بينما يؤدي حقن مجموعة أخري من هذه الحيوانات بالبـاراثرمون إلي زيادة حالتها سوءا حيث يزيد كمية الفاقد من الكالسيوم في البول نتيجة نزعة من العظام .

٣) يزيد حقن الحيوانات المنزوع غددها الجاردرقية بالباراثرمون نسبة الكالسيوم ويقلـل نسـبة الفوسفور في سيرم الدم . أما الحقن بفيتامين (D) فيزيدكل من كالسيوم وفوسفور السيرم.

وليس لجزيئ فيتامين (D) في حد ذاته قيمة من الناحية النشاط البيولوجي بل ترجـع كل الاستجابات البيولوجية لنواتجه التمثيلية وهي الـ $1,25(OH)_2D_3$ والـ $24,25(OH)_2D_3$.

ويوضح الشكل التالي مجال نظام فيتامين (D) Scope of Vit.D endocrine system



يلاحظ أن (hv) تعني الإشعاع الفوق بنفسجي والـ (Pi) تعني الفوسفور الغير عضوي .

وينتج الـ $1,25(OH)_2D_3$ والذي يعتبر هرمون إستيرويدي نتيجة لإشارات فسيولوجية شديدة الدقة ناتجة عن إحتياجات الجسم من الكالسيوم وذلك بأسلوب تنظيمي مزدوج الشكل . فقد يتعطل أو يتأخر النشاط الإنزيمي لإنزيم 1 - hydroxylase عند حدوث أي تغيير أيوني في بيئة ميتاكوندريا الكلي والناشئ عن تراكم أو إفراز الكالسيوم و/ أو الفوسفات الغير عضوي وذلك خلال مجال وقتي يقدر بالدقيقة . وقد يظهر لهرمون الجاردرقية القدرة علي تنبيه إنتاج هرمون الـ $1,25(OH)_2D_3$ ربما عن طريق تنبيه لعملية التخليق الحيوي لإنزيم الـ 1 - hydroxylase وذلك في مجال وقتي يقدر بالساعات . ويعتبر ال $1,25(OH)_2D_3$ هرمون منبه لإنتاج هرمون آخر يعرف بالـ $24,25(OH)_2D_3$. وعليه فيتم إفراز تلك النواتج التمثيلية لفيتامين (D) وسيرها في الدورة الدموية . ويوجد من الدلائل القوية ما يشير إلي وجود مجري إغتذائي عكسي قصير Short feedback loop لهذه النواتج التمثيلية لتعديل أو خفض إفراز هرمون الجاردرقية . كما يوجد دلائل أخري علي أنه قد يكون لكل من الإستروجينات والأندروجينات وهرمون النمو والبرولاكتين والإنسولين تأثير علي معدل الإنتاج الكلوي من هرمون الـ $1,25(OH)_2D_3$. وعليه فقد أصبح واضحا كون الكلي غدة صماء - من المفهوم الكلاسيكي - لها القدرة علي إنتاج كميات مناسبة من كل من الـ $1,25(OH)_2D_3$ و الـ $24,25(OH)_2D_3$ بطريقة فسيولوجية تنظيمية .

ويحتوي بلازما الدم علي نوع خاص من البروتين يسمي البروتين المرتبط بفيتامين (D) والذي يسمي علميا بـ Vitamin **D** **b**inding **p**rotein (DBP) والذي يستخدم لنقل فيتامين (D) وهو يشبه من الناحية الوظيفية الجلوبيولين المرتبط بإستيرويد القشرة والمسمي علميا بـ **C**orticosteroid **b**inding **g**lobulin (CBG) الذي يحمل الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids والجلوبيولين الذي يحمل الهرمونات الإسترويدية والمسمي علميا بـ Steroid hormone binding globulin (SHBP) والتي تنقل الإستروجينات أو الأندروجينات

وال (DBP) حمضي قليلا(pH 5.2) جليكوبروتيني وحيد القطعة(Monomeric glycoprotein) ذو وزن جزيئ ٥٣٠٠٠ يخلق ويفرز بواسطة الكبد كمكون رئيسي في البلازما . ويماثل الـ (DBP) تركيبيا مع الألبيومين وألفا فيتو بروتين alfa feto protein مما يدعو إلي الإعتقاد أن هذه البروتينات الثلاثة تنشأ من عائلة واحدة من جين متضاعف (multigen family) ينحدر من جين سلفي مشترك (Duplication of common ancestral gene) .

ويبدو أن الـ (DBP) عبارة عن بروتين متعدد الوظائف حيث يتميز بالآتي :

١) قدرته علي حمل فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية مثل الـ $1,25(OH)_2D_3$ والـ $25(OH)_2D_3$ والـ $24, 25(OH)_2D_3$.

٢) قدرته علي حمل مونوميرات الأكتين (Monomers of Actin) مما يمنع بلمرتها في الدم.

٣) يرتبط بالجلوبين المناعي (immunoglobin) الموجود علي سطح الكرات الليمفاوية من النوع (β lymphocytes) .

ويتشابه طريقة فعل أو تأثير فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية أساسا مع ميكانيكية تأثير الهرمونات الإستيرويدية . فلقد أوضحت الدلائل البيوكيميائية علي وجود مستقبلات للـ $1,25(OH)_2D_3$ في ٢٥ نسيج مختلف علي الأقل فليس من المستغرب وجود تلك المستقبلات في الأعضاء المستهدفة الكلاسيكية مثل الأمعاء والكلي والعظام بالإضافة إلي وجودها علي البنكرياس وغدة قشرة البيض والغدة الجاردرقية والغدة النخامية وخلايا النظام الشبكي الإندوثليومي reticuloendothelial system والمخيخ .ويؤكد ذلك تعدد أو تباين تأثيرات نظام فيتامين (D) الهرموني في تحقيق الثبات الذاتي للكالسيوم .

ومستقبل الـ $1,25(OH)_2D_3$ عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٦٧٠٠٠ يرتبط به إرتباطا شديدا وبتخصص شديد له . ويجب أن يحتوي المركب المرتبط علي ثلاثة مجموعات هيدروكسيلية علي ذرات الكربون 1∝ , 3 β and 25 بالإضافة إلي وجود سلسلة جانبية من

٨ ذرات كربون علي الحلقة (B) مـن النـوع الـ seco وكـل تلـك الشـروط متوفـرة في الـ $1,25(OH)_2D_3$. وقد يتشـابه مستقبـل الـ $1,25(OH)_2D_3$ مـع مستقبـل الثيروكسين والذي هو في جوهره عبارة عن بروتين نووي غير هستوني nonhistone nuclear protein . وتشير الدلائل علي وجود مستقبلات بروتينية للـ $24, 25(OH)_2D_3$ علي الخلايـا الغضروفيـة (chondrocytes) وخلايـا الغـدة الجاردرقيـة . ولم يمكـن حـتي الآن تمييـز وظيفـة معينـة لهـذه المستقبلات . إلا أنه يوجد إحتمال لمشاركتها في التخليق الطبيعي للـ proteoglycan .

ولقـد تم عـزل وتمييز ثلاثـة بروتينـات يمكـن للكالسـيوم مـن الناحيـة البيوكيميائيـة الإرتباط بها ويقوم فيتامين (D) بالمساعدة علي إنتاجها. وتتكون كل هذه البروتينات كنتيجـة لإرتباط الـ $1,25(OH)_2D_3$ بمستقبله . وهذه البروتينات هي :

أولا :البروتينات المحكمة الإرتباط بالكالسيوم Tight Calcium Binding Proteins: وتشمل

١) الكالبيندينات (CaBP) Calbindins .

٢) بروتينات العضلات وتشمل الـ TroponinC , Parvalbumin and Calmodulin

ثانيا : البروتين خارج الخلية ويوجد مرتبطا بالعظام ويسمي بالـ Osteocalcin او الـ (BGP) إختصـارا لـ Bone gla protein والـذي يحتـوي علـي العديـد مـن الحمـض جاماكربوكسي جلوتاميك .

والكالبيندينات (CaBP) Calbindins عبارة عن برووتينات ذائبة توجد داخل خلايا الأمعاء والكلي بصفة مكثفة حيث تكون ١ : ٣ ٪ من البروتينات الخلوية الذائبة . ولا يوجد أي دلائل علي إشتراك الـ (CaBP) Calbindins في أي من خطوات إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلية . إلا أن تركيز الكالسيوم الحر داخل كل خلايا الجسم يظل ١٠ ‾ مول . وعليه فيمكن أن تعمل الـ (CaBP) Calbindins كمنظم للكالسيوم داخـل خلايـا الكلـي والإمعـاء النشطة في نقل أيونات الكالسيوم لمنع التأثير المضاد للتركيز العالي لأيونات الكالسيوم الحرة .

إلا أنه أمكن - من ناحية أخري - إيجاد الـ Calbindins (CaBP) في العديد من الخلايا غير المرتبطة بأي إستجابة لفيتامين (D) أو نواتجه التمثيلية مثل خلايا البنكرياس (والتي تفرز الإنسولين وخلايا المشيمة (البلاسنتا) وغدة قشرة البيض (الرحم) في الدجاج وخلايا (Purkinje) في المخيخ . ويقودنا ذلك إلي الإعتقاد إلي أنه يمكن للبحوث المستقبلية التعرف علي أو تحديد تأثيرات الـ Calbindins (CaBP) في تلك الخلايا .

وتشمل التأثيرات البيولوجية الأساسية لفيتامين (D) ونواتجه التمثيلية علي :

١) <u>في الأمعـــاء</u> : تنبيه إمتصاص كالسيوم وفوسفور الغذاء .

٢) <u>في الهيكل العظمي</u> : تشجيع تشرب العظم للكالسيوم Calcium resorption .

٣) <u>في الكلي</u> : يخفض إفراز الكالسيوم والفوسفات بإعادة إمتصاصهما من الانيبيات الكلوية

وتتشابه طبيعة تأثيرات كل من الـ $1,25(OH)_2D_3$ والهرمونات الإستيرويدية علي الخلايا المخاطية في الأمعاء (الخلايا المستهدفة) في تنبيه إمتصاص الكالسيوم والفوسفور . ويعتقد أن وجود مستقبل إستيرويدي معقد Steroid - receptor complex داخل الخلية فإن الـ $1,25(OH)_2D_3$ يعمل علي تنشيط تخليق الحمض النووي (mRNA) لتكوين الـ Calbindins (CaBP) فترتبط الكمية المتكونة من الـ Calbindins (CaBP) بالكمية من الـ $1,25(OH)_2D_3$ داخل الطبقة المخاطية للامعاء لتنظيم عملية إمتصاص الكالسيوم في الأمعاء

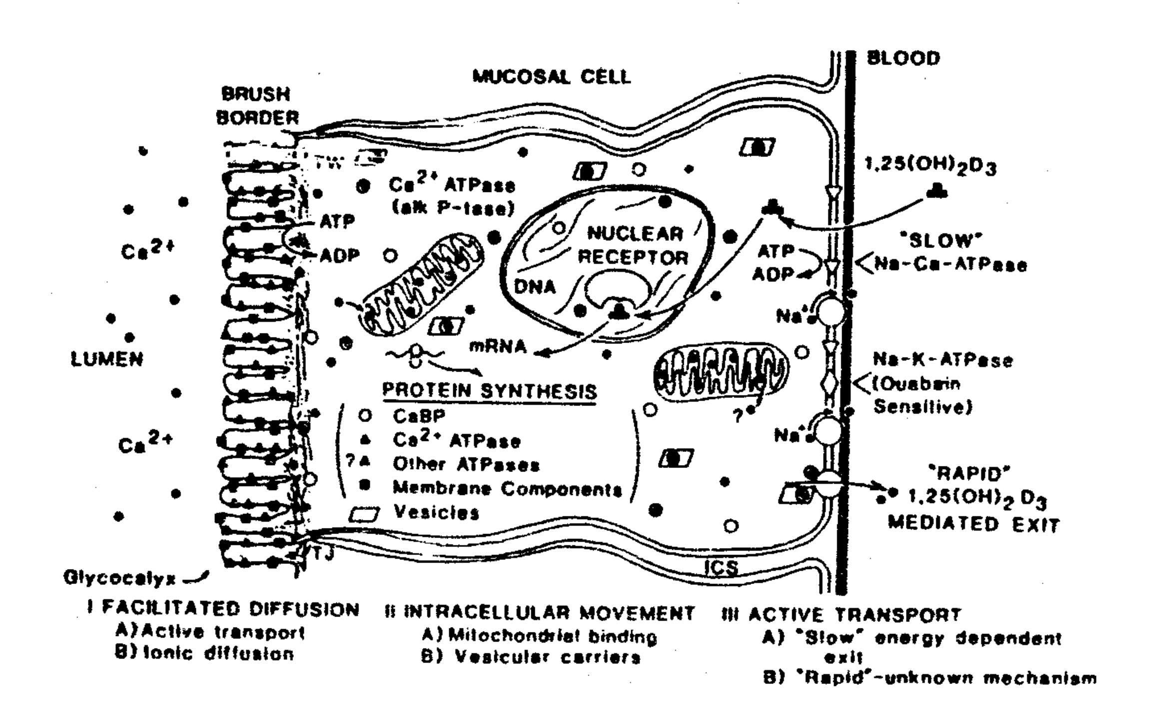
وتشمل عملية إنتقال الكالسيوم في الأمعاء علي ثلاثة خطوات علي الأقل وهي :

١) دخـــول أيونات الكالسيوم عبر حافة الخلايا المخاطية للأمعاء ذات الغشاء مثل الفرشاة

٢) إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلية .

٣) خروج أيونات الكالسيوم خارج الخلية عبر الغشاء القاعدي .

والشكل التالي يبين تأثير الـ $1,25(OH)_2D_3$ علي عمليات إنتقال أيونات الكالسيوم عبر الخلايا المخاطية للأمعاء .



ويزيد فيتامين (D) والـ $1,25(OH)_2D_3$ نفاذية الغشاء الخلوي للخلايا المخاطية للأمعاء الموجودة علي شكل فرشاه ويشمل هذه العملية حث إنزيم ال(ATPase) المرتبط بغشاء الخلية . وعلي ما يبدو تدخل أيونات الكالسيوم بطريق الإنتقال السلبي عبر بوابات إختيارية . ولم يعرف - حتي الآن - أي تفاصيل عن طريقة تحرك أيونات الكالسيوم عبرتلك البوابات داخل الخلية . إلا أنه قد يكون من الممكن مشاركة ال(CaBP) Calbindins في هذه العملية يلي ذلك إنتقال أيونات الكالسيوم والصوديوم خارج الخلية عن طريق الإنتقال النشط أو الفعال.

وبالإضافة إلي دور الـ $1,25(OH)_2D_3$ في تنظيم تخليق البروتينات الحاملة للكالسيوم فإن لهذا الإستيرويد دور في تطوير وتكوين خلايا الدم وهوما يوضحه الشكل التالي الذي يبين تتابع عمليات تميز الخلايا الجزعية stem celi defferentiation إلي أربعة أنواع من الخلايا هي:

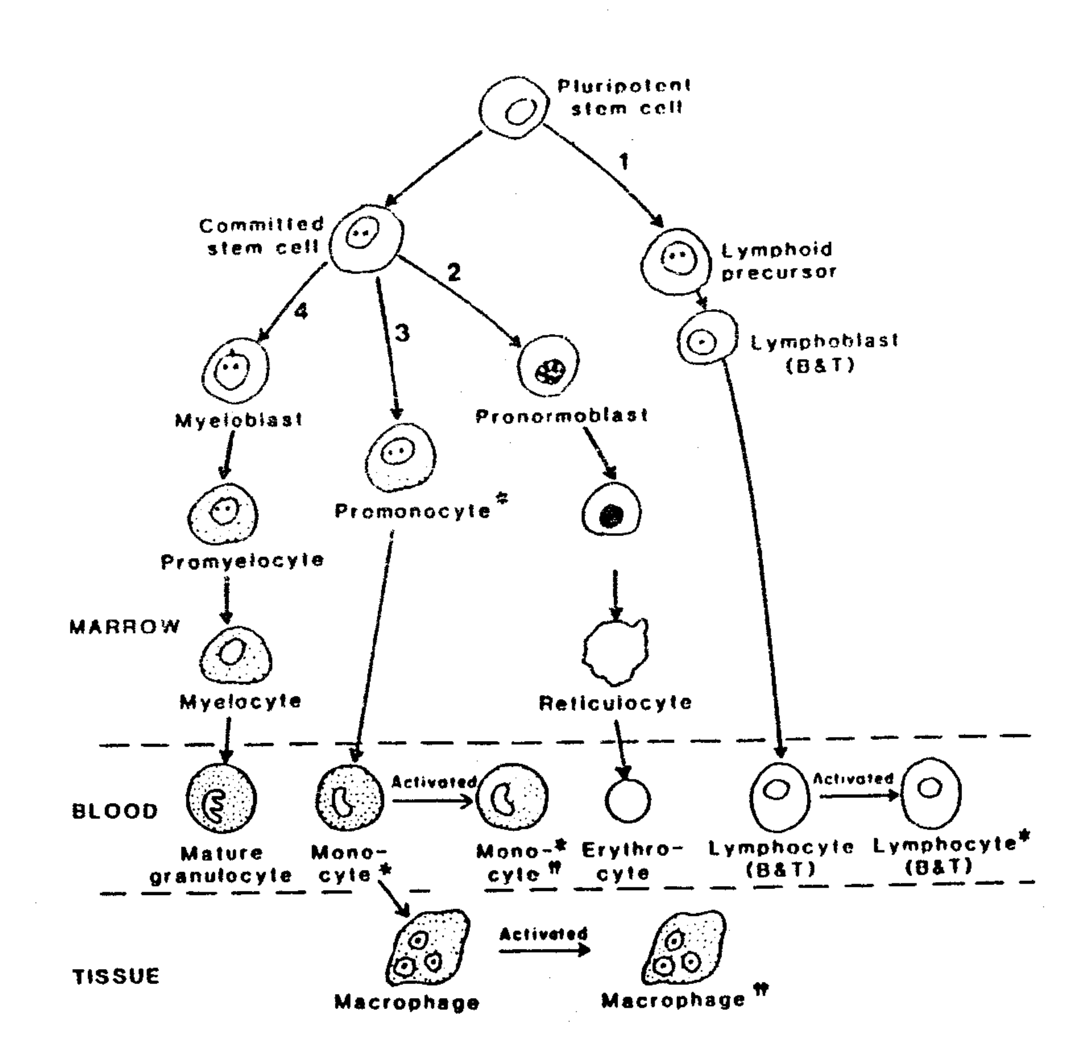
١) الكريات الليمفاوية (Lymphocytes) من النوع (B) and (T) .

٢) الكريات الدموية الحمراء (Erythrocytes) .

٣) الكريـات الدموية البيضـــاء وحيـدة الخليــة (Monocytes) والخلايـا الملتهمــة الكبــيرة (Macrophages) .

٤) الكريات المحببة (granulocyte) .

وتشير العلامة (*) الخلايا المحتوية علي مستقبلات لل $1,25(OH)_2D_3$ والعلامة (#) للخلايا التي يمكنها إنتاج كميات قليلة من الـ $1,25(OH)_2D_3$.



من الشكل السابق يتضح لنا إحتواء طلائع الخلايا وحيدة النواة (Promonocytes) والخلايا وحيدة الخلية (Monocytes) والخلايا الليمفاوية (Lymphocytes B and T) علي مستقبلات للـ $1,25(OH)_2D_3$ وينحصر الدور الأساسي للـ $1,25(OH)_2D_3$ في تشجيع تميز الخلايا الدموية بدءا بالخلايا الجزعية وحتي تكوين الخلايا الملتهمة الكبيرة :

Stem cell ---- Promonocytes ----- monocytes ----- Macrophagocytes

ويعتقد أن خلايا ال Macrophagocytes عبارة عن طلائع الخلايا الهادمة العظمية (Osteoclasts) . ويعمل مركب (جاما إنترفيرون) (γ - interferon) الذي تنتجه الخلايا الليمفاوية من النوع (T) المتنشطة علي تكوين الخلايا الملتهمة في نخاع العظام bone-marrow monophages لكميات قليلة من الـ $1,25(OH)_2D_3$ حيث يؤثر علي الخلايا الجانبية لتشجيع التميز الخلوي تجاه تكوين خلايا الـ Macrophagesوالخلايا الهادمةالعظميةOsteoclasts ويزيدبالتالي القدرة علي التحلل العظمي

التأثيرات المكملة لهرمون الجاردرقية والكالسيتونين ونواتج فيتامين (D) التمثيلية :

Integrated actions of parathyroid,calcitonin andVit.D metabolites

يمثل بقاء حالة الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم والفوسفور نوع من التكامل بين معدلات إمتصاصهما بالأمعاء - ترسيبهما في العظام - إعادة إمتصاصهما من البول في الكلي . فيلعب الإستيرويد $1,25(OH)_2D_3$ (وهو من نواتج فيتامين D التمثيلية) الدور الرئيسي والأساسي في زيادة معدل إمتصاص كل من الكالسيوم والفوسفور في الأمعاء . ويتوقف هذا المعدل زيادة أو نقصا علي إحتياجات الحيوان من هذين العنصرين نتيجة لصدور إشارات فسيولوجية معينة تختلف طبيعتها بإختلاف مستويات كالسيوم الدم وربما مستوي الفوسفور أيضا . وفور دخول الكالسيوم والفوسفات إلي الدم يحدث نوع من التوازن الدقيق بين تحريك الكالسيوم إلي العظام (حيث يترسب فيه) وبين إفرازه أو إعادة إمتصاصه خلال

الأنيبيبات الكلوية في الوحدات البولية (النفرونات) في الكلي . ففي حالات إنخفاض أو زيادة معدل إمتصاص كالسيوم وفوسفور الغذاء نتيجة التوازن الحادث إما إلي ناحية زيادة تحريك الكالسيوم من العظام أو زيادة معدل إفرازه في البول علي الترتيب وذلك لمواجهة إحتياجات الجسم إلي مستوي ثابت من الكالسيوم في سيرم الدم . وعليه فيمكن أن يرتفع الكالسيوم السيرم عن طريق هرمون الجاردرقية بتشجيع تحريكه من العظام أو إعادة إمتصاصه إلي الدم مرة أخري بواسطة الأنيبيبات الكلوية نتيجة لتأثير الـ $1,25(OH)_2D_3$ في الكلي . ويتلازم مع كل ذلك تنبيه هرمون الجاردرقية لزيادة إفراز الفوسفات . لأنه عندما يزيد تركيز كالسيوم السيرم ينخفض عادة مستوي الفوسفور . فيمنع ذلك ترسيب فوسفات الكالسيوم الغير مرغوب فيها في الأنسجة الرخوة والذي قد يحدث بطريقة منطقية عند إرتفاع ناتج ذوبان الكالسيوم×الفوسفات .

ويظهر أهمية دور الكالسيتونين عند فرط زيادة مستوي الكالسيوم في سيرم الدم . فيمنع الكالسيتونين العديد من تأثيرات هرمون الجاردرقية علي الجهاز الهيكلي (العظام) فيمنع بذلك إستمرار زيادة تركيز الكالسيوم في سيرم الدم . وقد يتم تنبيه إفراز الكالسيتونين خلال فترات إمتصاص الأمعاء للكالسيوم لمنع فرط زيادة الكالسيوم في الدم علي الفترات القصيرة في هذه الحالة . ويزيد معدل إفراز الكالسيوم بواسطة الكلي متلازما مع زيادة إفراز الكالسيتونين للمشاركة في خفض مستوي كالسيوم الدم ولمنع تكلس الأنسجة الرخوة .

ويعتبر العظام العضو الرئيسي الأساسي المسئول مباشرة عن تمثيل الكالسيوم والفوسفور حيث يعمل كمصدر أو كمخزن لهذين الأيونين . وبذا يعمل العظم علي تنظيم مستوياتهما في الدم وبالتالي يشارك بطريقة أساسية في أحداث عملية الثبات الثاتي من الكالسيوم علي المدي القصير والطويل . ويتم تنظيم الإفراز النسبي لتكوين أو إنحلال العظم بواسطة العديد من المنظمات الهرمونية خلال أوقات نمو الهيكل العظمي وإدرار اللبن ووضع

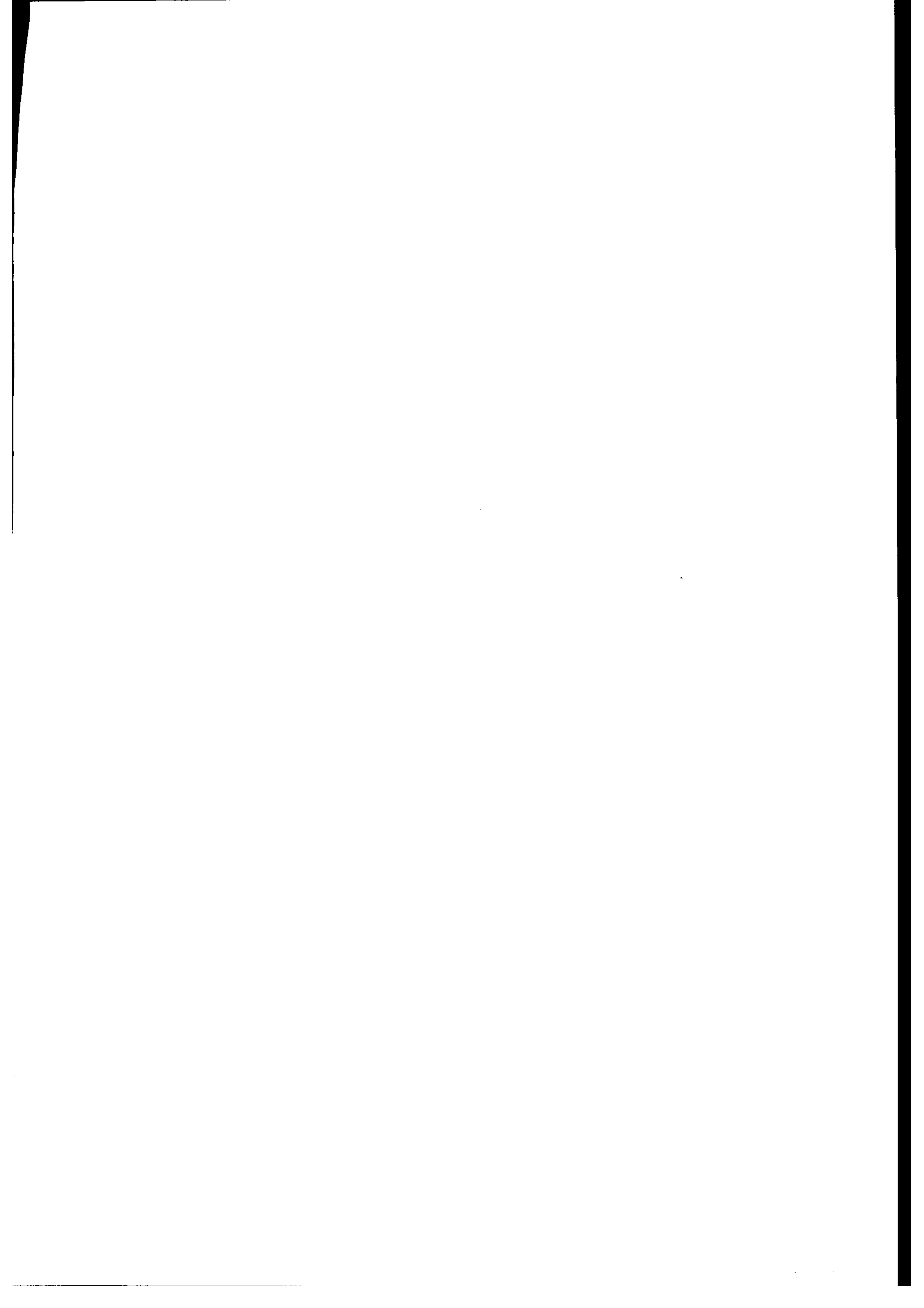
البيض . لذا فإنه من غير المستغرب أن تعكس العظام أي خلل في تحقيق الثبات الذاتي لكل من الكالسيوم أو الفوسفور .

تأثير زيادة معدل إفراز هرمون الجاردرقية :

يؤدي زيادة إفراز الغدة الجاردرقية لهرمونها إلي ظهور أعراض عكس تلك الناتجة عن نقص أو إستئصال الغدة . فيزيد نسبة الكالسيوم في الدم مع إنخفاض المحتوي الفوسفوري له . بينما يزيد الكالسيوم والفوسفور في البول . ويستتبع ذلك كله نقص درجة حساسية كل من الجهازين العصبي والعظمي مع بطء نبضات القلب .

تأثير إستئصال الغدة الجاردرقية :

يؤدي إستئصال الغدة الجاردرقية إلي نقص نسبة الكالسيوم في الدم (hypocalcemia) مع زيادة الفوسفات (hyperphosphatemia) . أما في البول فيقل إخراج كل من الكالسيوم والفوسفور (hypocalcuria and hypophosphaturia) . ويسبب نقص كالسيوم السيرم زيادة كبيرة في حساسية الجهازين العصبي والعظمي . ويؤدي ذلك إلي حدوث تشنجات عضلية تبدأ بعضلات الوجه والرأس ثم العضلات الأخري بالجسم . كما يحدث إختلال في عضلات الصدر المسئولة عن التنفس ينتهي بالموت أو النفوق . وتشتد هذه الأعراض في الحيوانات الصغيرة عن الكبيرة . كما تختفي هذه الأعراض بالحقن بأي محلول من أملاح الكالسيوم . إلا أنها تظهر مرة أخري بعد وقت قصير من الحقن نتيجة لإعادة إنخفاض نسبة كالسيوم الدم .



البنكريـــــــــــــــــــــاس

Pancrease

تعتبر قدرة الفقاريات العليا علي حفظ مستوي جلوكوز الدم ثابتا نسبيا مـن سماتهـا الرئيسية . فالجلوكوز ضروري للحيوانات الراقية إذ يعتبر المصدر الرئيسي بـل الأساسـي مـن مصادر الطاقة في جميع خلايا أجسامها . إلا أن لبعض الخلايا القدرة علي الإستفادة من نواتـج التمثيل الغذائي الأخري - مثل الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية - لإنتاج الطاقة . وعموما فيعتمد بقاء وظائف المخ وخلاياه العصبية - إلي حد كبير - علـي إستمرار الإمـداد بـالجلوكوز كمصدر من مصادر إمداده بالطاقة .

ويعتبر الجهاز الهرموني بالجسم (البنكرياس) المسئول الرئيسي للبقـاء علـي درجـة تركيز جلوكوز الدم ثابتة لإستمرار الإمداد المستمر والمناسب لجميع خلايا الجسـم عـن طريـق تبادل مركبات الطاقة بين خلايا الجسم ومخازنه . ويمثل الإنسولين والجلوكـاجون الهرمونـات الأساسية التي يفرزها البنكرياس بالإضافة إلي هرمـون السوماتوسـتاتين Somatostatin الـذي يفرزه البنكرياس والقناة المعدية المعوية والهيبوثالاماس . وعليـه فالبنكريـاس مـن أهـم الأعضـاء الحيوية في الجسم الذي يقوم بالمحافظة علـي ثبـات تركـيز الجلوكـوز ونواتـج التمثيـل الغذائـي الأخري المنتجة للطاقة .

ويؤثر الإنسولين تأثيرا كبيرا علـي كـل الأعضـاء والأنسـجة بالجسـم سـواء بطريـق مباشر أو بطريق غير مباشر . وتنحصر التأثـيرات الرئيسـية للإنسـولين في أنـه بنبـه التفـاعلات البنائية (Anabolic reactions) للكربوهيدرات والبروتينات والدهون والـتي تـؤدي في النهايـة إلي خفـض مسـتوي جلوكـوز الـدم . أمـا الجلوكـاجون فينبـة تفـــاعلات الهـــدم (Catabolic reactions) والتي تودي إلي زيـادة مسـتوي جلوكـوز الـدم .وعليـه فيعمـل البنكريـاس بصفـة مستمرة علي ضبط المفرز من الإنسولين والجلوكاجون تبعا لمدي الحاجـة لأي مـن التفـاعلات البنائية أو الهادمة للتغلب علي أي تغيير قد يحدث في مستوي جلوكوز الدم زيادة أو نقصا .

المنشـــأ الجنـــــيني :

ينشأ بنكرياس الثدييات والطيور جنينيا من جيبي الإثني عشر المعروفة علميا بإسم Two diverticula of the duodenum . وتنشأ خلايا الإفراز الداخلي Endocrine cells للبنكرياس من قنوات البنكرياس التي تنشأ عادة من أصل إندودرمي Endodermal origin . ويبدأ التخليق الحيوي للإنسيولين عند اليوم السادس عشر من حياة جنين الفأر .

التركيب التشريحي والخلوي للبنكرياس :

يتركب البنكرياس من من الناحية الهستولوجية من مجموعة من الغدد الأنبوبية الحويصلية Tubulo - alveolar glands ذات قنيات تتجمع معا لتكون قناة أو أكثر مشتركة تفتح في الإثني عشر . وللبنكرياس وظيفة إفرازية هرمونية تجعله يقع في عداد الغدد الصماء .

ويحيط بالبنكرياس من الخارج نسيج ضام رقيق يمتد إلي الداخل ليقسمه الي فصيصات . غير أن هذا التقسيم يكون عادة غير كامل . ويشبه التركيب العام للبنكرياس تركيب الغدد اللعابية مع وجود وجهين للإختلاف أولها هو أن الغدد الأنبوبية المفرزة في البنكرياس تكون أكثر إستطالة منها في الغدد اللعابية كما تكون الغدد الحويصلية أكثر إستدارة . ويظهر عادة ـ في القطاع العرضي ـ أعداد قليلة من القطاعات في القنوات الغدية . أما وجه الإختلاف الثاني فهو وجود مجاميع متفرقة من الخلايا الطلائية الغدية عديمة القنوات تعرف بجزر لانجرهانز (Islands of Langerhans) توجد منغمسة في تراكيب البنكرياس الأخري والتي تعتبر خلايا صماء ذات إفراز داخلي .

ويحيط بكل فصيص من فصيصات البنكرياس السابق الإشارة اليها طبقة تعرف بالطبقة الطلائية السيلومية (Coelomic epithelium) تتكون من نسيج طلائي حرشفي أو مكعبي بسيط . يليها نسيج ضام يوجد بين الجيوب أو الحويصلات البنكرياسية والمعروفة بإسم (Pancreatic acini or olveoli) والذي يكون سدي البنكرياس (Pancreatic stroma) .

ويوحد بسدي البنكرياس التراكيب التالية :

١) الجيوب أو الحويصلات البنكرياسية Pancreatic acini or olveoli : وهي الأحزاء المفرزة من الغدة والتي تتركب من حدار من خلايا عمادية أو هرمية الشكل مميزة إلي منطقتين

أ) منطقة قاعدية تحتوي علي حبيبات كثيرة تقبل الصبغ بالصبغات القاعدية تعرف بإسم Basophilic coarse granules .

ب) منطقة جوفية Luminal zone تحتوي علي حبيبات كثيرة دقيقة تقبل الصبغ بالصبغات الحامضية Acidophilic .

أما فراغ الحويصلة البنكرياسية فهو ضيق قد يحتوي علي خلية حبيبية مركزية واحدة (Cntro aconar cells) أو أكثر لكل منها نواة .

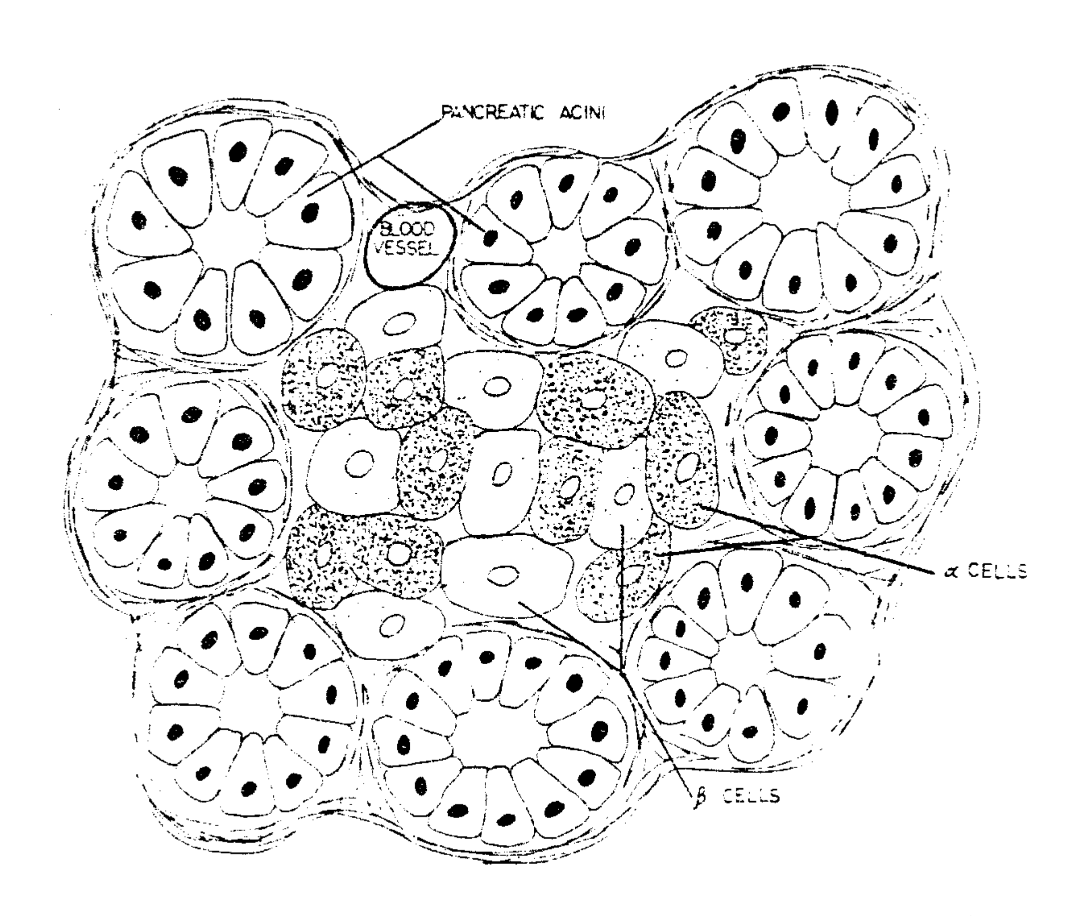
٢) أوردة وشرايين كبيرة سهلة التمييز وشعيرات دموية كثيرة تقع في النسيج الضام .

٣) مجاري أو قنوات بنكرياسية كثيرة يتركب حدرها من طبقة من نسيج طلائي مكعبي يحيط بها نسيج ضام .

٤) مجموعة من الخلايا المميزه تقع بين الجيوب البنكرياسية تسمي بجزر لانجرهانز (Islands of Langerhans) يكثر بها الشعيرات الدموية .

وتعتبر جزر لانجرهانز تراكيب البنكرياس ذات الوظيفة الهرمونية لما لها ـ من حيث طبيعة إفرازاتها وتأثيرات تلك الإفرازات البيولوجية ـ نفس الدور الذي تؤديه الغدد الصماء الأخري . وهي عبارة عن مجموعة من الخلايا المميزة عن الجزء الحويصلي أو الجيبي من البنكرياس وذلك عن طريق غشاء شبكي رقيق غني بالإمداد الدموي . وتمثل إفرازات خلايا هذه الجزر نحو ١ ٪ من الوزن الكلي للبنكرياس . ويبلغ عدد جزر لانجرهانز حوالي ٨٩٠ر٠٠٠ في بنكرياس الإنسان وحوالي ١٣ر٥٠٠ في بنكرياس الفأر . وتختلف قطر تلك الجزر حيث يتراوح أقطارها ما بين ٥٠ : ٤٠٠ ميكرون .

ويبين الشكل التخطيطي التالي قطاع عرضي في البنكرياس يظهر فيه الجيوب البنكرياسية (Pancreatic acini) محيطة إحاطة تامة ومن جميع الجهات بمجموعة من الخلايا ذات الأشكال المختلفة حيث تبدو تلك المجموعة من الخلايا وكأنها جزيرة وسط الجيوب البنكرياسية المحيطة بها ومن هنا جاءت تسميتها بجزر لانجرهانز نسبة إلي إسم مكتشفها .



وتتركب الجزر البنكرياسية (جزر لانجرهانز) من ثلاثة أنواع من الخلايا هي :

١) خلايا الفا (α - Cells) التي تفرز الجلوكاجون (Glucagon) ١٥ : ١٨ ٪

٢) خلايا بيتا (β - Cells) التي تفرز الإنسولين (Insulin) ٧٥ : ٨٠ ٪

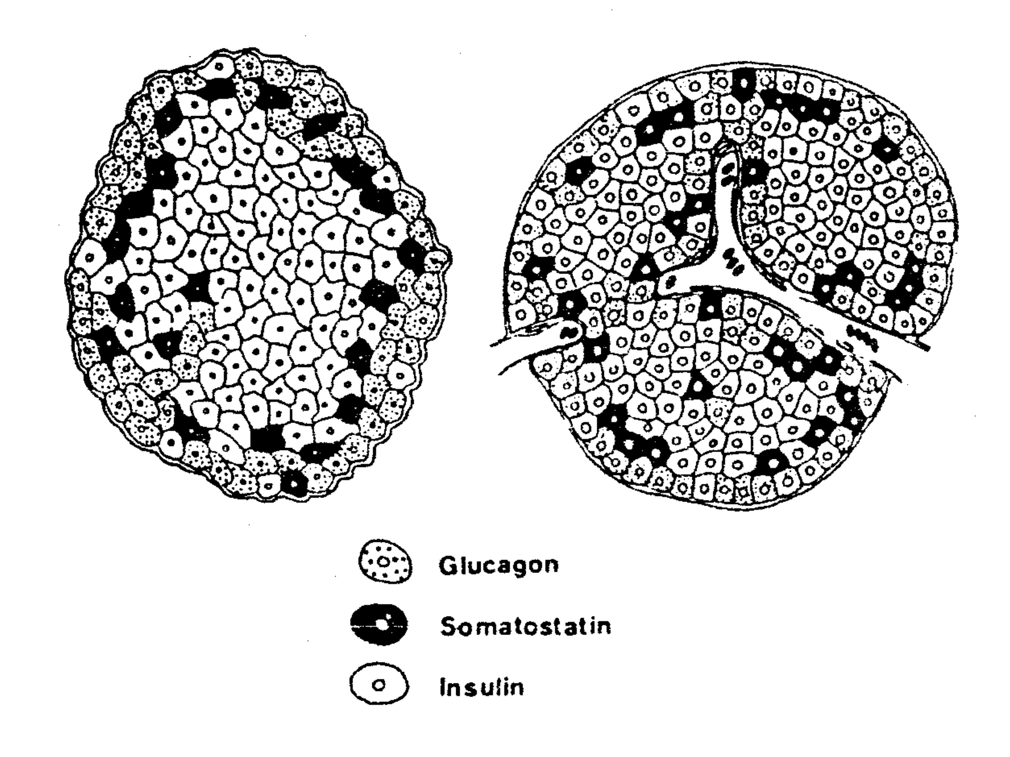
٣) خلايا جاما (δ - Cells) التي تفرز السوماتوستاتين(Somatostatin) ٢ : ٥ ٪

وتحتوي خلايا ألفا علي حبيبات تصبغ باللون الأحمر عند إستعمال صبغة مولاري

(Mllary aniline blue) .وتحتوي خلايا بيتا علي حبيبات تصبغ بنفس الصبغة باللون القرمزي المزرق. ويمكن تمييز خلايا بيتا عن بقية خلايا الجزر البنكرياسية الأخري عن طريق الصبغ بصبغة الألد هيدثيونين (Aldehyde thionin) أو الألد هيدفيوكسين (Aldehyde fuchsin) اللتان تتعاملان مع مجموعة السلفوهيدريل (Sulfhydryl group) في الإنسيولين .

وتوجد كل من خلايا ألفا وبيتا متجاورتين يفصلهما عن بعضهما مسافات شعيرية ينتقل عن طريقها الجلوكاجون الذي يؤثر علي خلايا بيتا فيدفعها إلي إفراز الإنسولين .

ويبين الشكل التالي العلاقة الرتكيبية بين خلايا جزر لانجرهانز الثلاثة :



ولقد ساد الإعتقاد لدي بعض العلماء علي إمكانية أن تكون خلايا ألفا وبيتا وربما حاما معا وحدة إفرازية خلوية تقوم بإفراز كميات مناسبة من كل من الإنسيولين والجلوكاجون تكون ضرورية لتنظيم مستوي جلوكوز الدم من دقيقة إلي أخري . كما ينظم معدل التمثيل الغذائي

للسكر سواء ناحية البناء(anabolism) أوالهدم(catabolism)تبعا للإحتياجات الفسيولوجية للجسم.وقد يعزي التكامل الإفرازي بين كل من الإنسيولين والجلوكاجون من الناحية الوظيفية إلي الإرتباط الوثيق بين كل من خلايا ألفا وبيتا في الجزر البنكرياسية من الناحية التشريحية . فقد لوحظ زيادة كل من الإتصال الفجوي (gap junction) والإتصال الوثيق (tight junction) بين خلايا الفا وبيتا . ويعتقد أن الإتصال الوثيق يقوم بطريقة ديناميكية بإصطياد (trap) الإنسيولين المفرز خارج الخلايا من الحبيبات الإفرازية وبالتالي يقوم بطريقة فعالة بتقسيم المسافة البين خلوية الموجودة بين خلايا الجزر البنكرياسية مكونة ممرات قنوية إلي الوسادة الشعرية البنكرياسية (capillary bad) أما الإتصالات الفجوية فيمكن أن تعمل أيضا كطرق للإتصال البين خلوي للخلايا المتجاورة وتسمح الإتصالات الفجوية في بعض الأجهزة الأخري بتبادل المواد ذات الأوزان الجزيئية الأقل من ٥٠٠ .

أما دور خلايا جاما المفرزة لهرمون السوماتوستاتين (Somatostatin) الذي يمكنه تثبيط إفراز كل من الإنسولين والجلوكاجون فغير معروف علي وجه الدقة . وربما يعمل السوماتوستاتين في تأثيراته كمادة ذات إفراز جانبي (Paracrine)

ويوجد في جزر لانجرهانز نوع آخرمن الخلايا تحتوي علي حبيبات أقل كثافة تعرف بـ (C cells) وهي مجهولة الوظيفة حتي الآن . ويلخص الجدول التالي هرمونات البنكرياس

الهرمون	الخلية المفرزة له	عدد الأحماض الأمينية	الوزن الجزيئ
الإنسولين	بيتا أو (B)	٥١	٥٧٠٠ : ٦١٠٠
الجلوكاجون	ألفا أو (A)	٢٩	٣٤٥٠
السوماتوستاتين	جاما أو (D)	١٤	—
عديد الببتيد (PP)	(F)	٣٦	—

ويفرز البنكرياس في كثير من أجناس الحيوانات مادة تعرف بعديد الببتيد البنكرياسي (Pancreatic Polypeptide) (PP) ذو الفاعلية ـ في الطيور ـ في تنبيه إفرازات كل من حمض الإيدروكلوريك وإنزيم الببسين من المعدة . ولقد أثبتت الدراسات وجود الـ (PP) في جميع خلايا البنكرياس ذات الإفراز الخارجي (Exocrine) في الدجاج . ولقد دلت الدراسات علي وجوده في الخلايا الواقعة في طرف الجزر البنكرياسية. كما أمكن التعرف علي أعداد قليلة من الخلايا المفرزة للجاسترين في هذا الجزء من الجزر البنكرياسية .

الإمـــداد الـــــدموي :

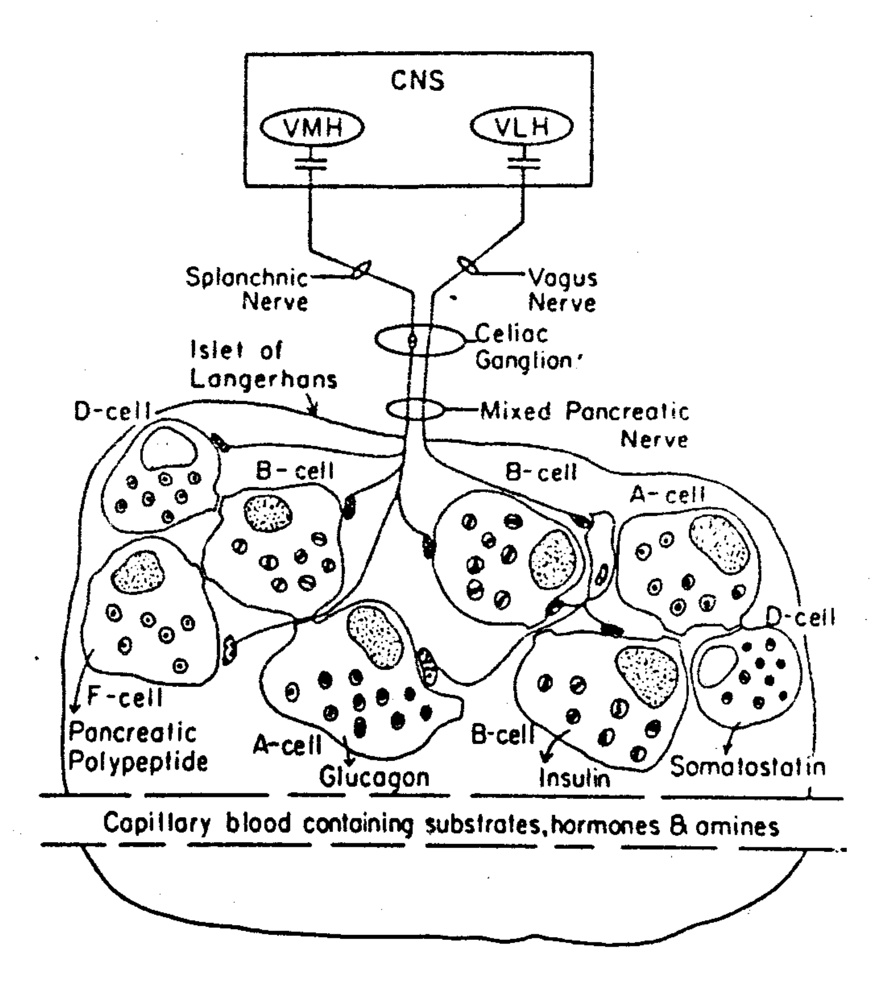
يتم الإمداد الدموي الشرياني للبنكرياس عن طريق الشرايين الطحالي (Spendic) والكبدي (Hepatic) والمساريقي (Mesentric) وينقل الدم الوريدي في الأوردة الطحالي والمساريقي . وتحتوي كل جزيرة من جزر البنكرياس علي شبكة معقدة من الشعيرات الدموية

ولقد دلت نتائج الدراسات المورفولوجية للجزر البنكرياسية علي ترتيب الخلايا الإفرازية في خيوط أو في شرائط قصيرة من الخلايا ذات إتصال وثيق بشبكة من الشعيرات الدموية مما يسمح بسهولة وسرعة نقل الإفرازات الخلوية لتلك الخلايا إلي الدم في الدورة الدموية الجهازية . وتنتقل إفرازات البنكرياس الهرمونية عن طريق الدم الوريدي البابي حيث تنتقل إلي الكبد الذي يحتوي علي تركيزات عالية من هذه الهرمونات التي تؤثر عليه أولا قبل أن تنتقل إلي الدورة الدموية الجهازية. وتحتوي الأوعية الدموية علي خلايا طلائية مبطنة مثقبة لتسمح بسرعة دخول الهرمونات الببتيدية للبنكرياس . غير أنه يجب أن تعبر النواتج الهرمونية لخلايا الجزر البنكرياسية ـ والتي يتم إفرازها ـ في السائل البين خلوي المحيط بتلك الخلايا خلال الغشاء القاعدي المبطن للخلايا الطلائية الإفرازية للجزر البنكرياسية قبل أن تدخل خلال الأوعية الدموية إلي الدورة البابية .

الإمـــــداد العصبـــــــي :

يوضح الشكل التالي الإمداد العصبي للجزر البنكرياسية بكل من الخلايا العصبية الجارسمبثاوية الكولينية (Parasympathatic cholinergic neurons) والخلايا العصبية السمبثاوية الأدرينية (Sympathatic adrenergic neurons) .

ويوضح هذا الشكل الإمداد العصبي الذاتي أو التلقائي (Autonomic) للجزر البنكرياسية ويقصد بال (VMH) الجزء البطني الأوسط للهيبوثالاماس (Ventromedial hypothalamus) أما الـ (VLH) فتعني الجزء البطني الجانبي للهيبوثالاماس (Ventrolatral hypothalamus) وقصد بالحروف الـ (CNS) الجهاز العصبي المركزي أو الـ (Central nervous system) .



ولا يوجد أي تراكيب معينة علي أغشية خلايا الجزر البنكرياسية متخصصة للإقتران العصبي العضلي . بل ينتهي نهايات الأعصاب فجأة تحت الصفيحة القاعدية (basal lamina) المحيطة بخلية الجزيرة البنكرياسية .

وتوجد كلا النوعين من الخلايا السابقة الذكر (الكولينية والأدرينية) في كل من المنطقة الحويصلية والجزر في البنكرياس . ويؤدي تنبيه الخلايا الجارسمبثاوية إلي إفراز الإنسيولين وتثبيط إفراز الجلوكاجون . وذلك كنتيجة لحدوث تنبيه لأنوية الهيبوثالاماس الجانبية Lateral hypothalamic nuclei والأنوية المحركة للعصب الحائر Motor nuclei of the vagus أو إلي العصب البنكرياسي المختلط Mixed pancreatic nerve . ويؤدي تنبيه الجهاز العصبي السمبثاوي أو إفراز الإبينفرين إلي تنبيه إنتاج الجلوكاجون وتثبيط إفراز الإنسيولين . ويبدو أن للهيبوثالاماس دور توافقي في إحداث التوازن بين كل من التنظيم السمبثاوي والجارسمبثاوي للجزر البنكرياسية .

هـــرمونات البنكريــــــــاس

١) الإنســــيولين :

يعتبر الإنسيولين إفراز داخلي لخلايا بيتـا الموحـودة بجـزر لانجرهـانز . وهـو مركـب بروتيني قابل للذوبان في الماء . ويتراوح الوزن الجزيئـي للإنسـيولين مـا بـين ٥٧٠٠ : ٦١٠٠ وعليه فيقع الإنسيولين عند الخط الفاصل بـين الببتيـدات الكبـيرة والـبروتين الصغـير. ويتكـون الإنسيولين من ٥١ حمضا أمينيا مرتبة في سلسلتين ببتيديتين تسمي الأولي منها السلســلة (A) وهي تحتوي علي ٢١ حمضا أمينيا والثانية السلسلة (B) تحتوي علي ٣٠ حمضا أمينيا وتتصـل السلسلتين معا بواسطة كوبري ثنائي الكبريتيد (disulfide bridges)

ويوحد العديد من الهرمونات المتماثلة في تأثيرها علي النمو حيث تعتـبر عوامـل غـير متماثلة التأثير تحتوي في تركيبها علي منـاطق مـن التتـابع في الأحمـاض الأمينيـة مطابقـة لتلـك الموحودة في الإنسيولين . وتشمل هذه الهرمونات :

١) هرمون الريلاكسين Relaxin وهو هرمون عديد الببتيد يفرز من الجسـم الأصفـر وهـو المسئول عن حدوث ارتخاء في الإرتفاق العاني (Symphysis pubis) قبل الولادة مباشرة .

٢) عوامل النمو المشابهة للإنسيولين (Insulin - like factors (IGFs وهمـا عـاملين (I and II) والتي كانت تسمي (Nonsuppressible insulin - like activity (NSILA .

٣) السوماتوميدينات Somatomedins وبالأخص (Somatomedin (C .

٤) عامل نمو العصب (Nerve growth factor (NGF .

وفيما يلي نوضح تتابع الأحماض الأمينية في الإنسيولين وبعض عديدات الببتيـد ذات العلاقة به :

A Chains	−2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Insulin																																
Bovine	—	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Ala	Ser	Val	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Human	—	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rat 1	—	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rat 2	—	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Tyr	Gln	Leu	Glu	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Guinea pig	—	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Arg	His	Gln	Leu	Gln	Ser	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Casiragua	—	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Leu	Thr	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Coypu	—	—	Gly	Ile	Val	Asp	Gln	Cys	Cys	Thr	Asn	Ile	Cys	Ser	Arg	Asn	Gln	Leu	Met	Ser	Tyr	Cys	Asn	Asp*	—	—	—	—	—	—	—	—
Hagfish	—	—	Gly	Ile	Val	Glu	Gln	Cys	Cys	His	Lys	Arg	Cys	Ser	Ile	Tyr	Asn	Leu	Gln	Asn	Tyr	Cys	Asn	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Insulin-like Growth factor																																
IGF 1	—	—	Gly	Ile	Val	Asp	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Arg	Arg	Leu	Glu	Met	Tyr	Cys	Ala	Pro	Leu	Lys	Pro	Ala	Lys	Ser	Ala	
IGF 2	—	—	Gly	Ile	Val	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Glu	Thr	Tyr	Cys	Ala	Thr	—	—	Pro	Ala	Lys	Ser	Glu	
Relaxin																																
Porcine	Arg	Met	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Cys	Cys	Glu	Val	Gly	Cys	Ile	Arg	Lys	Asp	Ile	Ala	Arg	Leu	Cys	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B Chains	−2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Insulin																																	
Bovine	—	—	Phe	Val	Asn	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ala	—
Human	—	—	Phe	Val	Asn	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Thr	—
Rat 1	—	—	Phe	Val	Lys	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Pro	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ser	—
Rat 2	—	—	Phe	Val	Lys	Gln	His	Leu	Cys	Gly	Ser	His	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Val	Cys	Gly	Glu	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Thr	Pro	Lys	Ser	—
Guinea pig	—	—	Phe	Val	Ser	Arg	His	Leu	Cys	Gly	Ser	Asn	Leu	Val	Glu	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Gln	Asp	Asp	Gly	Phe	Phe	Tyr	Ile	Pro	Lys	Asp	—
Casiragua	—	—	Tyr	Val	Gly	Gln	Arg	Leu	Cys	Gly	Ser	Gln	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Lys	His	Arg	Gly	Phe	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	—	—
Coypu	—	—	Tyr	Val	Ser	Gln	Arg	Leu	Cys	Gly	Ser	Gln	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Val	Cys	Arg	His	Arg	Gly	Phe	Tyr	Arg	Pro	Asn	Glu	—	—
Hagfish	—	—	Arg	Thr	Thr	Gly	His	Leu	Cys	Gly	Lys	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Leu	Tyr	Ile	Ala	Cys	Gly	Val	Arg	Gly	Phe	Phe	Tyr	Asp	Pro	Thr	Lys	Met
Insulin-like Growth factor																																	
IGF 1	—	—	—	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Cys	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Asp	Ala	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Tyr	Phe	Asn	Lys	Pro	Thr	—
IGF 2	Ala	Tyr	Arg	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Tyr	Phe	Ser	Arg	Pro	Ala	—
Relaxin																																	
Porcine	Ser	Thr	Asn	Asp	Phe	Ile	Lys	Ala	Cys	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Leu	Trp	Val	Glu	Ile	Cys	Gly	Val	Trp	Ser	—	—	—	—	—	—	—	—

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Insulin																																			
Bovine	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Gly	Pro	Gln	Val	Glu	Ala	Leu	Glu	Leu	Ala	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	—	—	—	—	—	Glu	Gly	Pro	Pro	Gln	Lys	Arg
Human	Arg	Arg	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Gly	Gln	Val	Glu	Leu	Gly	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Ser	Leu	Gln	Pro	Leu	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Lys	Arg
Rat 1	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Pro	Gln	Leu	Glu	Leu	Gly	Gly	Gly	Pro	Glu	Ala	Gly	Asp	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Lys	Arg
Rat 2	Arg	Arg	Glu	Val	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Ala	Gln	Leu	Glu	Leu	Gly	Gly	Gly	Pro	Gly	Ala	Gly	Asp	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Leu	Glu	Val	Ala	Arg	Gln	Lys	Arg
Guinea pig	X	X	Glu	Leu	Glu	Asp	Pro	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gly	Met	Gly	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Leu	Gln	Pro	Leu	—	—	Gln	Gln	Ala	Leu	Gln	X	X
Insulin-like Growth factor																																			
IGF 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Gly	Tyr	Gly	Ser	Ser	Ser	Arg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Ala	Pro	Gln	Thr	—
IGF 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Ser	Arg	Val	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

مما سبق يتضح لنا إختلاف تركيب الإنسيولين في الأجناس المختلفة من الحيوانات الزراعية في الأحماض الأمينية الموجودة في المواقع ٨ و ٩ و ١٠ فقط وهو ما نوضحه فيما يلي :

A

Gly. Ileu. Val. Glu. Glu. Cy. Cy. Ala. Ser. Val. Cy. Ser. Leu. Tyr. Glu. Leu. Glu. Asp. Tyr. Cy. Asp.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

B

Phe. Val. Asp. Glu. His. Leu. Cy. Gly. Ser. His. Leu. Val. Glu. Ala. Leu. Tyr. Leu. Val. Cy. Gly. Glu. Arg. Gly. Phe. Phe. Tyr. Thr. Pro. Lys. Ala.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Species differences at A	8	9	10
Cattle	Ala.	Ser.	Val.
Pig	Thr.	Ser	Ileu.
Sheep	Ala.	Gly.	Val.
Horse	Thr	Gly.	Ileu.
Whale	Thr	Ser.	Ileu.
Rabbit	Thr.	Ser.	Ileu.
Human	Thr.	Ser.	Ileu.

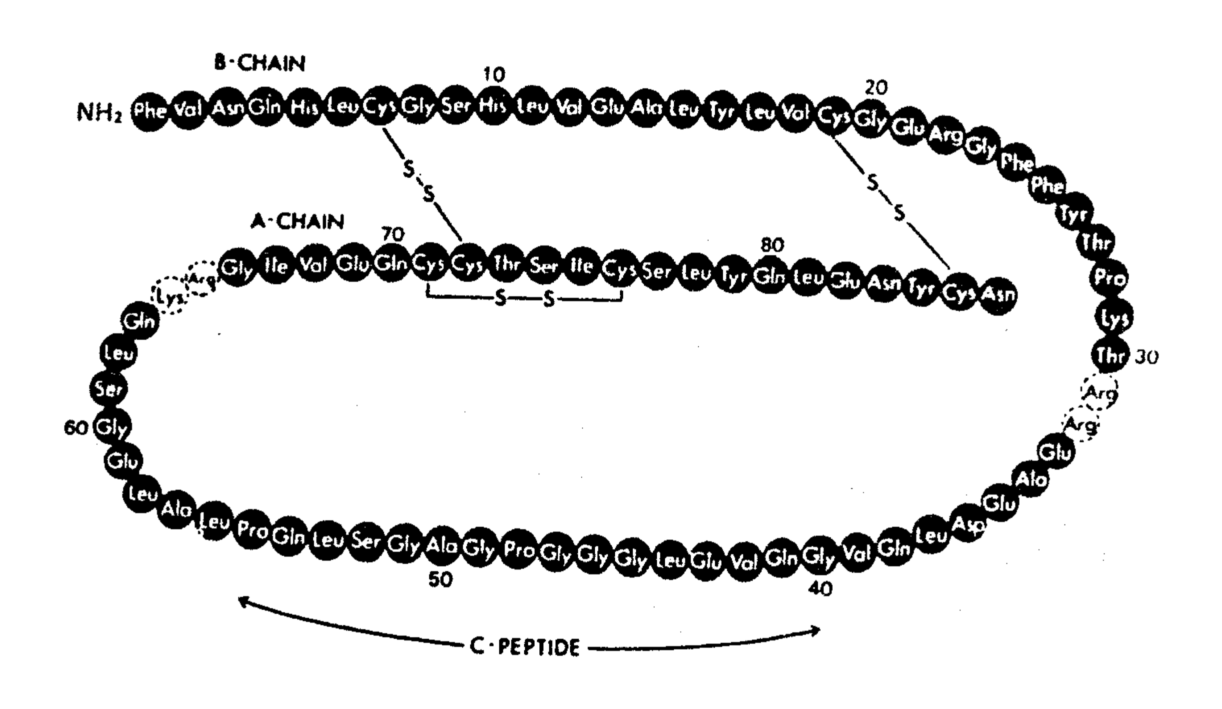
ويختلف الإنسيولين المحضر من هذه الحيوانات في أوزانها الجزيئية إختلافات طفيفة حيث يبلغ الوزن الجزيئي لإنسيولين الأبقار (٥٧٣٤) والخنازير (٥٧٧٨) والأغنام (٥٧٠٤)

ولقد أمكن تحضير الإنسيولين صناعيا من الأحماض الأمينية الداخلة في تكوينه طبيعيا . ويتكون الإنسيولين طبيعيا نتيجة للتحلل البروتيني لمركب طليعي يحتوي على ٨٤ حمضا أمينيا يسمي (proinsulin) وهو مركب ضعيف في تأثيراته البيولوجية . ويصبح الإنسيولين غير فعال بفعل الإنزيمات المحللة للبروتين شأنه في ذلك شأن أي عديد ببتيد آخر . ولذا يعطي الإنسيولين بالحقن تحت الجلد . كما يتحلل الإنسيولين بفعل إنزيم الجلوتاثيون إنسيولين ترانسهيدروجيناز Glutathione insulin transhydrogenese الذي يقوم بتفكيك جزئ الإنسيولين إلي سلسلتيه عن طريق كسر الكوبري الكبريتي بينهما .

وتقدر الوحدات الدولية من الإنسيولين بالكمية منه اللازمة لخفض جلوكوز الدم في أرنب وزنه ٢كجم ممنوع من الأكل إلي ٤٥ مللجم ٪ في ظرف ٣ ساعات.وهي تساوي ٠٤٥٤ر ملليجم من الإنسيولين المبلور.أي أن الملليجرام الواحد يعادل ٢٢ وحدة دولية تقريبا

التخليق الحيوي للإنسيولين Biosynthesis of Insulin :

لقد ظل إهتمام العلماء المعنيين بدراسة طريقـة التخليـق الحيـوي لهرمـون الإنسـيولين لعدة سنوات قبل عام ١٩٦٧ منصبا علي محاولة الوقوف علي طبيعة التخليق الحيوي لكل مـن السلسلتين (A) و(B) المكونه لجزيئ هذا الهرمون . إلي أن أكتشـف العـالم (Steiner) ورفاقـه مركبا سماه (proinsulin) أي طليع الإنسيولين . ولقد ألقي إكتشاف هذا المركـب كثير مـن الضوء علي طريقة التخليق الحيوي للإنسيولين . ويعتبر طليع الإنسيولين هذا الصورة التي تمثـل في الحقيقة بشير الإنسيولين أي الـ (insulin precursor) . وهـو مركـب يتكـون مـن سلسـلة واحدة من عديد الببتيد ذو وزن حزيئي ٩٠٠٠ تقريبا يحتوي علي الأحماض الأمينيـة الـ ٢١ المكونة للسلسـلة (A) والـ ٣٠ المكونـة للسلسـلة (B) في جزيـئ الإنسـيولين وبنفـس التـابع بالإضافة إلي إحتوائه علي عديد ببتيد آخر يقع بينهما يسمي عديد الببتيد (C) كما يتضح من الشكل التالي :



وعليه فيمثل طليع الإنسيولين مركبا وسطيا يتكون أثناء خطوات تكوين الإنسيولين والذي ينشأ من التعبير الجيني مباشرة أثناء تكوين الحبيبات الإفرازية التي تحتوي علي الصورة المخزنة للإنسيولين في خلايا بيتا البنكرياسية .

ويحتوي طليع الإنسيولين علي ٧٨ حمضا أمينيا في الكلب وعلي ٨٦ حمضا أمينيا في الفأر والحصان والإنسان . وترجع الإختلافات في عدد الأحماض الأمينية في طليع الإنسيولين بين الأجناس المختلفة من الحيوانات إلي الإختلاف في طول السلسلة (C) الواقعة بين السلسلتين (A) و (B) . ولا يتحتم أن يصل طول السلسلة (C) إلي ٢٨ : ٣٦ بل يكفي أن يصل طولها من ٥ : ٨ أحماض أمينية . ولا تعمل السلسلة (C) علي الحجب التام للتأثيرات أو النشاط البيولوجي لطليع الإنسيولين حيث يكون لهذا المركب حوالي ٣ : ٥ ٪ من قدرة النشاط البيولوجي للإنسيولين . وتتكون نهايتي السلسلة (C) من الليسين أو الأرجنين وللذان يكونان إشارة محددة لعملية التحلل الإنشطاري (proteolytic cleavage) اللازم لتحويل طليع الإنسيولين إلي إنسيولين . وتتعرض السلسلة الببتيدية (C) للعديدمن الطفرات أكثر من أي من السلسلة (A) أو (B) للإنسيولين المقابل . ويتفق ذلك مع الإفتراض القائل بأنه ليس للسلسلة (C) أي وظيفة هرمونية خارج البنكرياس . ويتم إفراز كميات متكافئة (equimolar) من كل من السلسلة (C) والإنسيولين .

وهناك من الأدلة القاطعة ما يؤكد حدوث تخليق حيوي نوعين من الإنسيولين في النوع أو الجنس الواحد من الحيوانات (الجرزان والفأر والفأر الشوكي spiny mouse وسمك التونة وضفدع السمك toad fish) . ويحتوي الإنسيولين (I) في الجرزان علي ٣ أحماض أمينية مختلفة عن الإنسيولين (II) مما يؤكد أن تلك الإنسيولينات المختلفة للجنس الواحد تتكون من جينات غير اليلية (nonallelic) . فلخلايا الأورام الناتجة من خلية واحدة القدرة علي إنتاج كلا النوعين من الإنسيولين بطريقة منفصلة .

ولقد تمكن (Goodman) ورفاقه من تحديد التابع الشفري للنيوكلوتيدات المكونة للإنسيولين (I) في الفأر وفي الإنسيولين الآدمي أيضا بينما تمكن Steiner and Efstradiates من تحديد هذا التابع في الإنسيولين (II) في الفأر . وتبلغ عدد النيوكلوتيدات لإنسيولينات الفأر ١١٩ في الحمض النووي الريبوسومي الرسول (mRNA) وينحصر الإختلاف في التتابع النيوكليوتيدي للإنسيولين (I) و (II) في الفأر في إحتواء شفرة الإنسيولين (II) علي ٤٩٩ نيوكليوتيدا .و يتكون التتابع النيوكليوتيدي المكون للإنسيولين الآدمي علي ٧٨٦ نيوكليوتيدا

ويحدث تحول طليع الإنسيولين إلي إنسيولين _ علي ما يبدو ــ في كل من أجسام جولجي والحبيبات بيتا . وتحتاج هذه العملية إلي تتابع تأثير كل من إنزيم Trypsin - link protease ثم إنزيم الـ Carboxy - peptidase لإزالة الأحماض الأمينية المتبقية من إنفصال السلسلة الببتيدية (C) الموجودة بين السلسلتين (A) و (B) . ولقد أمكن عزل هذين الإنزيمين المتخصصين من البنكرياس . وكما سبق أن ذكرنا فإنه يتم تخزين كميات متكافئة (equimolar) من الببتيد (C) في الحبيبات الإفرازية لخلايا بيتا حيث يتم إفرازها عند حدوث إفراز تلك الحبيبات . ويميل الإنسيولين إلي التبلور في تركيزات عالية من أيونات الزنك الموجودة في حبيبات بيتا وذلك بعد تكوينه من طليع الإنسيولين .وتبلغ فترة نصف العمر للإنسيولين في بلازما الدم من ٣ : ٥ دقائق . ويحدث التمثيل الغذائي للإنسيولين في الكبد أساسا ثم في الكلي . وتزيد فترة نف العمر في الصورة الطفرية للإنسيولينMutant insulins والتي ترتبط إرتباطا ضعيفا بمستقبلات الإنسيولين إلي ٦ : ١٠ دقائق .

مستحضرات الإنسيولين :

لقد وجد Hagedron عام ١٩٣٧ أن الإنسيولين يكون راسبا قليل الذوبان في سوائل الجسم عند مزجه بالبروتامين (Protamine) (وهو مادة محضرة من بطارخ السلمون) عند pH 6.2 . ثم وجد Scott and Ficher بعد ذلك أن إضافة قليل من كبريتات الزنك إلي

البروتامين يزيد من مفعوله ويساعد علي ثبات المستحلب .

وفي نفس العام أثبت Bavin and Broom أن إمتصـاص الإنسـولين يتـأثر بوجـود المعادن فوجودها بكميات عاليةتوقف مفعوله تماما والكميات القليلة تساعد علي إمتداد مفعوله ولو أن كثرتها قد توقف مفعولة تماما .

٢) الجلوكاجـــــون Glucagon :

يعتبر الجلوكاجون هرمون حقيقي ومـن أكـثر عوامـل الكبـد المحللـة للجليكوجـين . ويبلغ الوزن الجزيئي للجلوكاجون والذي يفرز من خلايا ألفا في البنكرياس ٣٤٥٠ . وهو من الهرمونات عديدة الببتيد يتكون من سلسلة واحدو مكونة من ٢٩ حمضا أمينيا بتتـابع يوضحـه الشكل التالي .

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-

15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-CO_2H
Thr (16) Ser (28)

30 31 32 33 34 35 36 37
-Lys-Arg-Asn-Asn-Lys-Asn-Ile-Ala-CO_2H

ويمثل تتابع الأحماض الأمينيـة مـن ١ : ٢٩ تركيـب الجلوكـاجون أمـا التتـابع مـن ٣٠ : ٣٧ فيمثل تركيب النهاية الكربوكسيلية (C) لطليع الجلوكاجون Proglucagon كما يمثـل هـذا الشـكل تتابع هرمـون الجلوكـاجون في كـل مـن الإنســان والأبقـار والخنـازير . ويختلـف جلوكاجون الطيور عنهم في حمضين أمينين بينـاهم علي المواقـع ١٦ و ٢٨ . ويخلـو تركيـب الجلوكاجون علي أي من الروابط الكبريتية .ويتميز تركيب الجلوكاجون بدرجة ثبات عالية .

ويتشابه الجلوكاجون في تركيبه مع مجموعة من الهرمونات الببتيدية الموجودة في القناة المعدية المعوية Gastrointestinal مثل السكرتين Secretin وعديد الببتيد المنشط للأوعية الدموية المعدية Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) والببتيد المثبط للمعدة Gastric Inhibitory Peptide (GIP) والجليستين Glicentin وهو ببتيد مكون من ١٠٠ حمض أميني تم عزله من الأمعاء .

ويوجد تشابه كبير بين طريقة التخليق الطبيعي للجلوكاجون والإنسيولين حيث يتم التخليق الطبيعي للجلوكاجون عن طريق تكوين مركب طليعي له ذو وزن جزيئي عالي . ولقد سهل التربتوفان المرقم بالهيدروجين المشع (التربتوفان موجود في تركيب الجلوكاجون وليس الإنسيولين) من معرفة التتابع الطبيعي للأحماض الأمينية الداخلة في تكوين الجلوكاجون. ولقد أمكن تحديد تكوين مركب سمي تابع الجلوكاجون (Porglucagon) في الثدييات والطيور والأسماك يتكون من ٧٨ حمضا أمينيا بوزن جزيئي يتراوح ما بين ٩٠٠٠ : ١٢٠٠٠ ويحتوي هذا المركب الطليعي علي ٢٩ حمضا أمينيا بالتتابع الموجود في جزيئ الجلوكاجون .

وتتراوح فترة نصف العمر للجلوكاجون في بلازما الدم ما بين ٦ : ٧ دقائق حيث يفقد نشاطه في الكبد والكلي وقد تم عزل الإنزيم المحلل للجلوكاجون من الكبد .

٣) عديد الببتيد البنكرياسي Pancreatic Polypeptide (PP) :

ويتكون من ٣٦ حمضا أمينيا . وينحصر تأثيره - علي ما يبدو - في تنبيه إفراز حمض الأيدروكلوريك والببسين من المعدة . كما يعمل أيضا كعامل إمتلاء Satiety factor . ويفرز الـ (PP) بعد تناول أي غذاء بروتيني . ويعتقد أنه قد يكون أحد أعضاء عائلة كبيرة تضم الهرمونات البنكرياسية المعدية المعوية Pancreatic gastroenteric hormones . ويبين الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في جزيئ الـ(PP) كما يوضح الشكل أيضا التشابه الكبير في تركيب جزيئ الـ (PP) لمختلف أجناس الحيوانات حيث لا يتعدي الإختلاف بينها عن

حمضين أو ثلاثة أحماض أمينية فقط ما عدا (PP) الدواجن الذي يختلف تتابع ٢٠ حمضا أمينيا من ٣٦ فيه عن مثيله في الإنسان أو الأجناس الأخري.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Bovine	Ala	Pro	Leu	Glu	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Met	Ala
Human	Ala	Pro	Leu	Glu	Pro	Val	Tyr	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Met	Ala
Ovine	Ala	Ser	Leu	Glu	Pro	Gln	Tyr	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Met	Ala
Porcine	Ala	Pro	Leu	Glu	Pro	Val	Tyr	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Met	Ala
Avian	Gly	Pro	Ser	Gln	Pro	Thr	Tyr	Pro	Gly	Asp	Asp	Ala	Pro	Val	Glu	Asp	Leu	Ile

	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Bovine	Gln	Tyr	Ala	Ala	Gln	Leu	Arg	Arg	Tyr	Ile	Asn	Met	Leu	Thr	Arg	Pro	Arg	Tyr-NH_2
Human	Gln	Tyr	Ala	Ala	Asp	Leu	Arg	Arg	Tyr	Ile	Asn	Met	Leu	Thr	Arg	Pro	Arg	Tyr-NH_2
Ovine	Gln	Tyr	Ala	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg	Tyr	Ile	Asn	Met	Leu	Thr	Arg	Pro	Arg	Tyr-NH_2
Porcine	Gln	Tyr	Ala	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg	Tyr	Ile	Asn	Met	Leu	Thr	Arg	Pro	Arg	Tyr-NH_2
Avian	Arg	Phe	Tyr	Asp	Asn	Leu	Gln	Gln	Tyr	Leu	Asn	Val	Val	Thr	Arg	His	Arg	Tyr-NH_2

٤) السوماتوستاتين Somatostatine :

وهومن أصغر هرمونات البنكرياس حيث يتكون من ١٤ حمضا أمينيا ويحتوي علي كوبري واحد من ثنائي الكبريتيد . ولقد إكتشف أولا في الهيبوثالاماس كما يفرز أيضا من خلايا حاما في البنكرياس ومن بعض الخلايا المبعثرة (dispresed) في القناة المعدية المعوية .

أفراز هرمونات البنكرياس

تعتبر عمليان تنظيم التكامل الإفرازي بين كل من الإنسيولين والجلوكاجون شـديدة التعقيد . وتمتاز كل من خلايا ألفا وبيتا في البنكرياس بشدة حساسيتها لتحديد درجة تركـيز الجلوكوز . فيودي إنخفاض مستوي حلوكوز الدم إلي تنبيه إفراز الجلوكاجون بينما يتم تنبيه إفراز الإنسيولين عند إرتفاع مستوي حلوكوز الدم . وتمثل خلايا البنكرياس معا عـامل ثبـات ذاتي لجزيئ الطاقة وهو الجلوكوز حيث يمكن تمثيل خلايا بيتا علي أنهـا مستقبل للطاقة لأن لها القدرة علي تسجيل مدي التغير في إمداد الجسم بجزيئات الطاقة (الجلوكوز) من دقيقة إلي أخري . ويتم إفراز الإنسيولين من خلايا بيتا كإستجابة لتركيزات الجلوكوز (في صورة D) والأحماض الأمينية (في صورة L) والأحماض الدهنية والكيتونات . ولا يوجد بـين جزيئـات الطاقة المختلفة ما يمكن إعتباره من مثبطـات وظـائف خلايـا بيتـا . غـير أن إفـراز خلايـا بيتـا للإنسيولين يكـون كنتيجـة للإستجابة للأحمـاض الأمينيـة والدهنيـة والكيتونـات في وجـود الجلوكوز . بينمـا علـي النقيـض فإنـه يتـم تنبيـه خلايـا ألفـا لإفـراز الجلوكـاجون كإسـتجابة للأحماض الأمينيـة والدهنيـة في غيـاب الجلوكـوز . كمـا يعتـبر الجلوكـوز (D) أكـثر صـور الجلوكوز فاعلية لتثبيط إفراز الجلوكاجون .

طريقة إفراز الإنسيولين :

يتم إفراز الإنسيولين من خلايا بيتا الموجودة بجزر لانجرهانز البنكرياسية بواسـطة مـا يعرف بالدفق الخلوي (Emiocytosis) وطبقا لهذه الطريقة يعتقد هجرة الحبيبات الإفرازية مـن داخل الخلية إلي الجزء الطرفي من الغشاء الخلوي إما في الإتجاه إلي أسفل أو علـي طـول شـبكة من الأنيبيات الدقيقة جدا (Microtubular network) حيث تندمج هـذه الأنيبيـات الدقيقـة مكونـة شـبكة شـعيرية دقيقـة (Microfilamentous network)والـتي تصبـح ملاصقـة للغشـاء الخلوي . وتحتوي شعيرات هذه الشبكة علي الأكتين (Actin) .وتندمج الحبيبـــات الإفرازية

بالغشاء الخلوي عند إلتقائهما ببعض حيث يؤدي هذا الإندماج إلي إنفجار تلك الحبيبات الإفرازية عند نقطة إتصالهما بالغشاء الخلوي ويصاحب ذلك دفع محتويات الحبيبات الإفرازية إلي خارج الخلية .

ويعتبر الجلوكوز من أهم المنبهات الفسيولوجية لإفراز الإنسيولين . ويسود الإعتقاد بإحتواء خلايا بيتا علي مستقبلات للجلوكوز (glucoreceptors) لها القدرة علي تمييز وجود جلوكوز (D) في الغشاء البلازمي للخلية .

وهناك ثلاثة إفتراضات عامة لتفسير كيفية إستجابة خلايا بيتا للتنبيهات الإفرازية هي

١) التنبيه عن طريق التعرف علي مستقبلات الجلوكور والأحماض الأمينية :

1) Glucose Receptor \ Amino Acid Receptor Model of Stimulus Recognition

ويفترض إستطاعة خلايا الجزر البنكرياسية تمييز والإستجابة لجزيئات مواد الطاقة والتي تشمل (D - Glucose) والهكسوزات الأخري والأحماض الأمينية (L) والأحماض الدهنية والأجسام الكيتونية . ويؤدي ذلك تنشيط عمليات تنبيه إفراز الإنسيولين .

٢) التنبيه عن طريق التعرف علي تمثيل الطاقة :

2) Fuel Metabolism Model of Stimulus Recognition :

ويفترض في هذه الحالة حدوث تمييز لمختلف جزيئات مواد الطاقة عن طريق تمييز معدلات دخولها داخل الخلايا ومعدلات حدوث تمثيلها الغذائي . ويحدث هذا التمييز عن طريق وجود نواتج تمثيلية معينة أو عوامل تمثيلية خاصة مثل مستوي الـ ATP وتركيز الـ pH داخل الخلية . ويؤدي ذلك كله إلي تنبيه إفراز الإنسيولين .

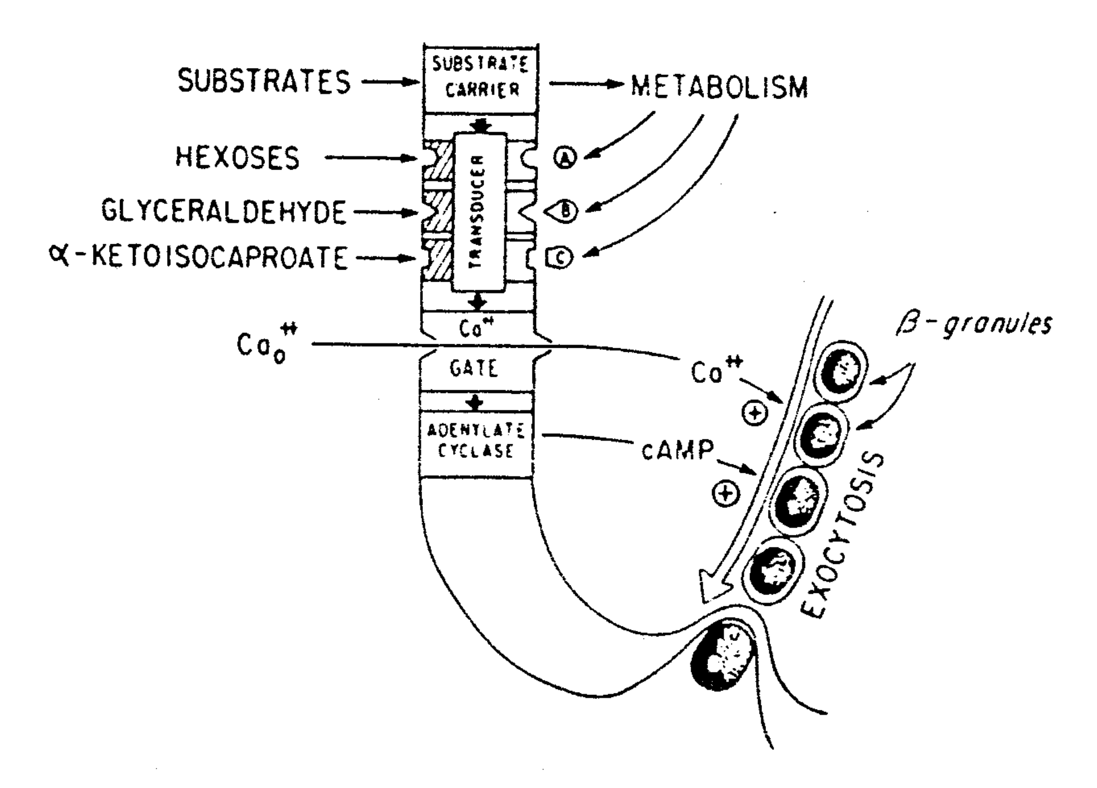
٣) الإفتراض الذي يجمع في طياته أسس الإفتراضين السابقين : ويعتمد هذا الإفتراض علي :

أ) إعتماد التنبيه الفسيولوجي لخلايا بيتا علي التركيز المثالي لأيونات الكالسيوم داخل وخارج خلايا بيتا .

ب) يؤدي تنشيط إنزيم الـ Adenyl cyclase بواسطة مثبطات الجلوكاجون أو إنزيم الـ Phosphodiestrase إلي تقوية إفراز الإنسيولين

ويؤدي تنبيه خلايا بيتا بواسطة الجلوكوز أو جزيئات الطاقة الأخري إلي تنبيه إلتهام أيونات الكالسيوم . ويؤدي تغيير تركيز أيونات الكالسيوم مع بعض العوامل الأخري الغير معروفة حتي الآن إلي تنبيه إنقباض جهاز الأنيبيات الدقيقة والشعيرات الدقيقة الموجودة داخل خلايا بيتا والمعروفة بـ (microtubular microfilament system) مما يدفع إلي بدء عملية خروج الإنسيولين عن طريق عملية الدفق الخلوي (emiocytosis).

وفيما يلي شكلا يبين مستقبلات مواد الطاقة المفترض وجودها في خلية بيتا للجزر البنكرياسية



ويفترض في هذا الشكل إحتواء الغشاء الخلوي لخلايا الجزر البنكرياسية علي خمسة أنظمة أو مجموعات مترابطة تعمل معا علي تنظيم إفرار تلك الخلايا وهي :

١) الطبقة الحاملة التحتية(substrate carrier) والتي قد تعمل أو لا تعمل كمستقبلات للطاقة

٢) المستقبل العارض (receptor transducer) للمواد المؤثرة علي مستقبلات الطاقة مثل الهكسوزات (Hexoses) والجلسريلدهيد (glyclaldhyde) ... وغيرها المرتبطة بالنواتج التمثيلية لمواد الطاقة المختلفة والعوامل المرتبطة بها خارج وداخل الغشاء الخلوي والتي أشير اليها بالحروف A , B , C .

٣) بوابة أيونات الكالسيوم (Calcium ions gate) والتي تنظم دخول أيونات الكالسيوم داخل الخلية .

٤) نظام إنزيم الأدينايلات سيكلاز (Sdenylate cyclase System) .

٥) المركبات الإفرازية الناتجة من الحبيبات الإفرازية والتي يتم إفرازها عن طريق التخلاق الخلوي (exocytosis) تحت تأثير كل من أيونات الكالسيوم وال (cAMP)

العوامل المؤثرة علي إفراز الإنسيولين :

١) العوامل العصبية :

تمتاز حزر لانجرهانز بغناها بالإمداد العصبي . ويتم إمدادها العصبي عن طريق العصب الحائر الأيمن (Right Vagus Nerve) حيث يودي تنبيه هذا العصب إلي تنبيه خلايا بيتا في حزر لانجرهانز لإفراز الإنسيولين وبالتالي خفض نسبة حلوكوز الدم . ولكن لا يبدو هذا الإمداد العصبي درجة الأهمية القصوي حيث يمكن للبنكرياس المنزوع (وهو في هذه الحالة منعدم الإمداد العصبي) من إفراز كمية من الإنسيولين تكفي لحفظ درجة تركيز سكر الدم عند الحدود الطبيعية .

٢) جلوكوز الـــدم :

وهو من أهم العوامل المنظمة لإفراز الإنسيولين . فيؤدي إرتفاع حلوكوز الدم إلي زيادة إفراز هرمون الإنسيولين بعد دقائق معدودة . بينما يؤدي إنخفاض حلوكوز الدم إلي إنخفاض معدل إفراز الإنسيولين . وحدير بالذكر أن لكل من الجلاكتوز والريبوز والمانوز نفس

تأثير الجلكوز علي درجة إفراز الإنسيولين .

وتفسر العلاقة الطردية بين مستوي حلوكوز الدم ومعدل إفراز الإنسيولين إلي تكوين مركب الـ Glucose - 6 - phosphate في خلايا بيتا والذي يمد هذه الخلايا بالطاقة اللازمة لتكوين الإنسيولين عن طريق الـ ATP ودورة الـ AMP .

ولا يودي تناول الجلوكوز عن طريق الفم إلي إرتفاع إفراز الإنسيولين بنفس السرعة الذي يوديها الحقن . وعلي الرغم من ذلك فتزداد كمية المفرز من الإنسيولين بدرجة كبيرة بعد إمتصاص الجلوكوز عن طريق الأمعاء . وربما يرجع ذلك إلي إفراز هرمون الـ Entroglucagon من الجزء العلوي للأمعاء والذي يقوم بتنبيه إفراز الإنسيولين . ولقد أمكن عزله من الطبقة المخاطية للإثني عشر .

٣) **الجلوكاجون :**

يعتبر الجلوكاجون منبه قوي لإفراز الإنسيولين حيث يوثر علي خلايا بيتا . ومما يؤيد ذلك إرتفاع درجة تركيز الإنسيولين حتي قبل إرتفاع مستوي جلوكوز الدم . وعليه يمكن القول بأن الجلوكاجون المفرز من خلايا ألفا يمر مباشرة إلي خلايا بيتا ليؤثر عليها . كما يشجع إنخفاض حلوكوز الدم - الناشئ عن زيادة إفراز الجلوكاجون - إفراز الإنسيولين .

٤) **الأحماض الأمينية :**

ينبه كل من الليوسين والأرجنين والليسين والفينايل ألانين إفراز الإنسيولين . إلا أنه ظهر في بعض الأحيان تأثير مثبط لكل من الأرجنين والليوسين علي إفراز الإنسيولين .

٥) **بعض المنبهات :**

مثل هرمون النمو وتنبيه العصب الحائر والمواد الكيتوزنية والـ cAMP والـ Sulphonyl urease والـ Pancreozim .

٦) بعـــــض مثبطـــــات الإنسيولين والعقاقير المدمرة لخلايا بيتا :

يعمل الأدرينالين والنورأدرينالين والإنسيولين وقطع العصبالحائر والجوع علي تثبيـط إفراز الإنسيولين .كما يمكن إحداث مرض البول السكري كيميائيا بإعطاء جرعات كبيرة من الألوكسان Aloxan (وهو أحد نواتج أكسـدة حمـض البوليـك) ولقـد بـين جـاكوب عـام ١٩٣٧ أن حقن الألوكسان يؤدي إلي إنخفاض السكر في الدم وحدوث تشنجات عضلية . ثم بين دن عام ١٩٤١ أن الحيوانات التي عوملت بهذه الطريقة أصبحـت خلايـا جـزر لانجرهـانز فيها مدمرة كلية أو جزئيا . كما بين دن أيضا إمكانيـة تكويـن الألوكسـان في الجسـم تحـت الظروف الفسيولوجية العادية حيث يكون أول سـبب للإضطرابـات الهرمونيـة الـتي تـؤدي في النهاية إلي مرض البول السكري . وينحصر تأثير الألوكسان في شـدة شـراهته لـلزنك والـذي يزداد تركيزه في خلايا بيتا .

ولقد ثبت أيضا أن لحمض الـ Dehydroascorbic acid نفس تأثير الألوكسـان .وربمـا كان لهذين المركبين تأثير علي الجلوتاثيون الموجود في جزر لانجرهانز إذ أن خلاياها هـي أكـثر خلايا الجسم إحتياجا للجلوتاثيون لتكوين الإنسيولين.

ويكون للمضاد الحيوي المعروف بإسم Streptozocin نفس تأثـير الألوكسـان وهمـا يعملان علي تدمير خلايا بيتا في البنكرياس مـع تـرك خلايـا ألفـا في حالـة نشـاط طبيعـي مـن الناحية الوظيفية .

ويؤثر السكر السباعي المسمي Mannoheptulose علي خلايـا بيتـا في البنكريـاس فيحدث كثير من المتاعب في إستجابة تلك الخلايا من الناحية الإفرازية .

ويسـتعمل الألوكسـان والمضـاد الحيـوي Streptozocin والسـكر السـباعي Mannoheptulose لإحداث مرض السكر معمليا .

وفيما يلي نورد تركيب كل من الألوكسان والمضاد الحيوي Streptozocin .

Alloxan

Streptozocin

٧) مضادات مرض السكر (Antidiabitic compounds) :

يوجد مجموعتين من المركبات الدوائية لها القدرة ـ عند إعطائها لمرضي السكر عن طريق الفم ـ علي الخفض الحاد لسكر الدم الأولي من مشتقات Sulfonyl urea (السلفونيل يوريا) مثل التولبيوتامين (Tolbutamin) والكلوربروباميد (Chlorpropamide) والجليبنكلاميد (Glibenclamide) والجليبيزيد (Glipizide) . والثانية من مشتقات البيجوانيد (Biguanide) مثل الفينفورمين (Phenformin) . وتعتمد ميكانيكية التأثير البيولوجي لهذه المركبات علي قابليتها لتنبيه إفراز الإنسيولين . ولقد أدي كثرة إستعمال هذه العقاقير ـ في كثير من الأحيان ـ إلي زيادة نسبة النفوق نتيجة للإصابة بأمراض القلب والشرايين(Cardiovascular) .

وفيما يلي نورد التركيب الكيميائي لتلك المركبات .

Chlorpropamide

Acetohexamide

Tolazamide

Tolbutamide

Glipizide

Glibenclamide

biguanide radical

Phenformin

إفراز الجلوكاجون: إن من أهم الوظائف الفسيولوجية لخلايا ألفا البنكرياسية هو منع إنخفاض مستوي جلوكوز الدم عن طريق إفرازها لهرمون الجلوكاجون . ويؤثر علي إفراز كل من الإنسيولين أو الجلوكاجون كثير من العوامل نوجزها في الجدول التالي :

العوامل المقننة / المنبهة لإفراز	إفراز الإنسيولين	إفراز الجلوكاجون
إرتفاع مستوي جلوكوز الدم	+	-
إنخفاض كالسيوم الدم	-	+
الجلوكاجون	+	-
الانسيولين	+	-
الأحماض الأمينية الجلوكوجينية		
ألانين - أرجنين	+	+
ليسين	+	+
ليوسين	+	+
هرمون النمو	+	+
التنبيه العصبي السمبتاوي (النورإبينفرين)	-	+
الجارسمبتاوي (الإبينفرين)	+	-
المنبهات بالـ Adenyl Cyclase		
جلوكاجون	+	+
ACTH	+	+
TSH	+	+
Isoproterenol	+	+
cAMP	+	+
تناول بعض المواد المخفضة للجلوكوز		
Tolbutamide	+	+
Chloropromamide	+	+
البتيدات المعدية المعوية : Entroglucacone	+	+
Secretin	+	-
Cholecystokinin	+	+
Pancreozymin	+	+
Somatostatin	-	-

(-) يخفض　　(+) يزيد　　(±) لا تأثير له

ويوجد بالإضافة إلي ذلك منظمات سمبثاوية وحارسمبثاوية (Adrinergic - cholinergic) لإفراز الجلوكاجون . كما يتم إفراز الجلوكاجون بواسطة الإبينفرين ويوقف إفرازه بواسطة مركب الـ β - adrenergic blocking agent propanolol الذي يستعمل لتعيين وجود مستقبلات β-adrenergic receptors علي أغشية خلايا(D) . ويمكن للسوماتوستاتين (Somatostatin) أيضا إيقاف إفراز الجلوكاجون من خلايا (D) . ويتم إفراز الحبيبات المحتوية علي الجلوكاجون بطريقة الدفق الخلوي (Emiocytosis) إل أنه من غير المعروف معرفة ما إذا كانت خلايا (D) تحتوي علي مستقبلات للجلوكوز أو وجود الجهاز الانبوبي ـ الشعيري الدقيق (microtubule - microfilament system) الذي يبدئ عملية الدفق الخلوي .

تكامل إفراز كل من الإنسيولين والجلوكاجون :

تنحصر مسئولية فعل كل من الإنسيولين والجلوكاجون في المحافظة علي مستوي سكر الدم عند الحدود الطبيعية . ويوضح الشكل التالي مستوي إفراز كل من الهرمونين تحت مختلف الظروف الفسيولوجية والتي أمكن حصرها في ثلاثة حالات هي :

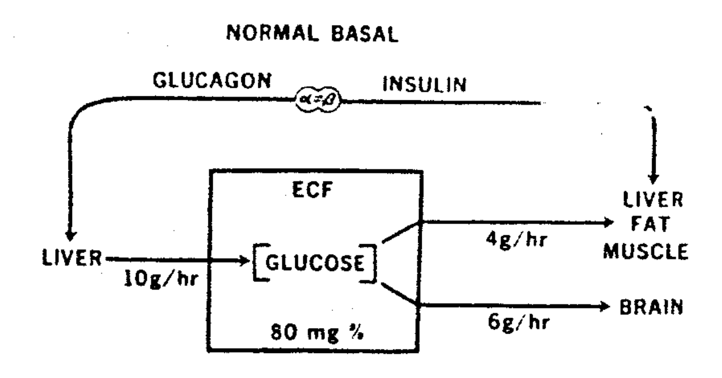
١) في حالة التمثيل الغذائي القاعدي الطبيعي (Normal Basal Metabolic State) .

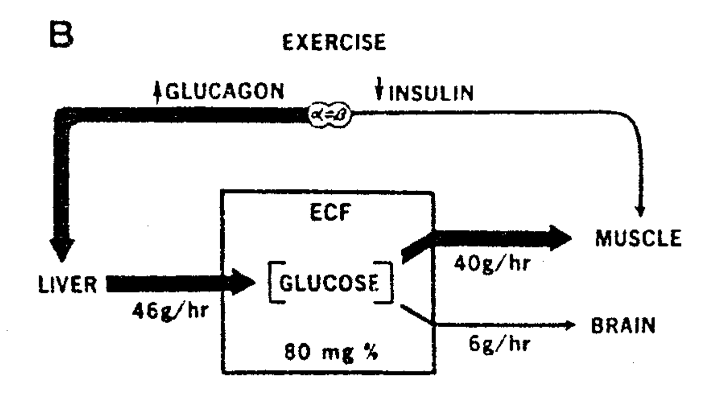
٢) في حالة حدوث النشاط العضلي .

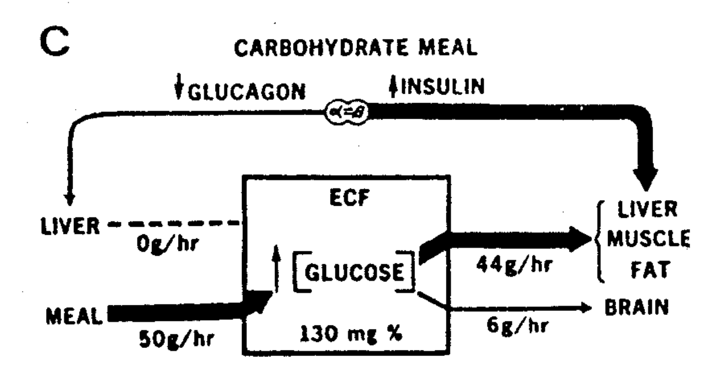
٣) بعد تناول غذاء كربوهيدراتي .

وتنحصر وظيفة التكامل بين إفراز كل من خلايا ألفا وبيتا البنكرياسية في إحداث تنظيم مناسب يؤدي إلي حالة من الثبات الذاتي للعناصر الغذائية مثل الأحماض الأمينية وذلك بزيادة إفراز الإنسيولين دون حدوث نقص شديد في جلوكوز الدم (Hypoglycemia) . وعليه فلا تؤدي التأثيرات الأمينية للإنسيولين والتي تلاحظ بعد تناول غذاء غني بالبروتين إلي حدوث إنخفاض شديد في سكر الدم لوجود تأثير مزدوج للإنسيولين حيث ينبه إفراز الجلوكاجون الذي يبدأ علي الفور في تحليل جليكوجين الكبد وزيادة صادر الكبد من الجلوكوز وزيادة تركيزه في السوائل البين خلوية إلي الحدود التي لا يؤدي إلي إفراز الإنسيولين

وبالمثل يؤدي التأثير التكاملي لخلايا ألفا وبيتا في البنكرياس - إلي حد كبير وتحت الظروف الطبيعية - إلي تنشيط عمليات تحلل الدهون (Lipolysis) دون حدوث إنخفاض شديد في الجلوكوز . وينحصر تأثير هرمون السوماتوستاتين في تنظيم وظائف البنكرياس في أنه يقوم بتثبيط إفراز الإنسيولين والجلوكاجون . غير أن الأساس الفسيولوجي وعلاقته بالأساس الغذائي وتركيزات النواتج التمثيلية لهذا التأثير غير واضحة حتي الآن .







ويوضح الشكل السابق مدي المشاركة النسبية لكل من الإنسيولين والجلوكاجون للإحتفاظ بالثبات الذاتي للجلوكوز في حالات التمثيل الغذائي الطبيعي (A في الشكل) وعند حدوث زيادة في النشاط العضلي (B في الشكل) وبعد تناول غذاء غني بالمواد الكربوهيدراتية (C في الشكل) .

وينحصر دور الجلوكاجون تحت ظروف التمثيل الغذائي القاعدي الطبيعية (A) في المحافظة علي التوازن بين معدل انسياب الجلوكوز في الدم ومعدل إستهلاك الجلوكوز أو تحويله إلي جليكوجين في الكبد ليحتفظ الجلوكوز بتركيز أعلي من المستوي المنخفض في السوائل خارج الخلايا .

أما في حالة حدوث زيادة في النشاط العضلي (B) فيعمل الجلوكاجون علي زيادة معدل إنسياب الجلوكوز بنفس معدل إستهلاكه في عمليات التمثيل الغذائي لإنتاج الطاقة اللازمة للنشاط العضلي وبالتالي يحافظ علي تركيز الجلوكوز في السوائل خارج الخلية في مستوي أعلي من المستوي المنخفض . كما يحافظ علي معدلات إمداد الجهاز العصبي بالجلوكوز اللازم لنشاطه .

أما في حالة التغذية علي عليقة غنية بالمواد الكربوهيدراتية (C) فيلعب الإنسيولين دورا هاما في إيجاد التوازن بين معدل الزيادة في جلوكوز الدم والسوائل خارج الخلايا نتيجة لزيادة إمتصاص الجلوكوز من خلال القناة الهضمية ومعدل إنتقاله من الدم وتخزينه علي صورة جليكوجين .

تنظيم جلوكوز الدم

Regulation of blood glucose

يقع التركيزالطبيعي لجلوكوز الدم عند الحدود ٨٠ : ١١٠ملجم/١٠٠ ملليلتر (٤ر٤ : ١ر٦ ملليمول) في الإنسان . ويؤدي إنخفاض تركيز جلوكوز الدم (hypoglycemia) عن مستوي أقل من ٤٥ : ٥٥ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر لفترة طويلة من الوقت إلي خفض أو إضعاف وظائف المخ والإصابة بالرعشة والتشنجات نتيجة لتنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي ويؤدي ذلك إلي الموت .

ويختلف مستوي جلوكوز الدم بإختلاف وقت النهار كما يختلف بمرور الوقت بعد تناول الطعام وجنس الحيوان . ويصل مستوي جلوكوز الدم في الإنسان إلي ١٠٠ ملجم ٪ في الصباح وقبل تناول طعام الإفطار . يرتفع بعد الأكل إلي ١٣٠ : ١٧٠ ملجم ٪ . ثم يعود إلي تركيزه الطبيعي بعد الأكل بساعتين .

ويكون مستوي جلوكوز الدم عند مرضي البول السكري ١٣٠ ملجم ٪ بدون أكل يرتفع إلي ٢٠٠ : ٢٥٠ ملجم ٪ بعد الأكل ويستمر علي هذا النحو لمدة طويلة طوال النهار.

ولا يتسرب الجلوكوز في البول إلا إذا زادت نسبته في الدم عن ١٨٠ ملجم ٪ وهو المستوي المعروف بالعتبة الكلوية (Renal threshold) . ولو أن قليل من الأفراد يتميزون بإنخفاض العتبة الكلوية بما يسمح بتسرب الجلوكوز في البول بدون أدني مضاعفات مرضية حتي وإن لم يزد عن مستوي ١٨٠ ملجم ٪.كما هو الحال عند مرضي البول السكري البرئ.

ويؤدي زيادة مستوي جلوكوز الدم (hyperglycemia) الناتج عن النقص النسبي لإفراز الإنسيولين إلي تدمير وضياع الطاقة التمثيلية وفرط إدرار البول الإسموزي Osmotic diuresis والإصابة بالحموضة الأيضية Metabolic acidosis . ويتم ترشيح الجلوكوز من خلال الكريات الكلوية(Glomeruli) للوحدات البولية(Nephron) في الكلية نظرا لصغر حجم جزيئه

ويتم إعادة إمتصاص الجلوكوز المرشح في البـول تحت الظروف الفسيولوجيةالطبيعية. إلا أن ذلك لا يتحقق في حالة فرط زيادة تركيز الجلوكوز في الدم فيفقد الجلوكوز مع البول ولا يعاد إمتصاصه كلية إلي الدم مرة أخري . ويحدث فقد في الطاقة المخزنة علي صورة جليكوجين إن لم يكن هناك نوع من التوازن بين كمية المستهلك من الجلوكـوز في النشـاط التمثيلي وكمية الممتص منه من القناة الهضمية .

ويصحب إرتفاع جلوكوز الدم (hyperglycemia) - وما قـد يصاحبة مـن إرتفـاع تركيز الجلوكـوز في البـول (hyperglycosuria) ـ إرتفـاع معـدل الفقـد في المـاء مـن الجهـاز الدوري العام نتيجة للفقد الحادث للماء من خلال الأنيبيات الكلوية نتيجة لإرتفاع الضغط الاسموزي للبول الغني بالسكر . ويؤدي إستمرار إرتفاع تركيز الجلوكوز في البول المزمن choronic glucosuria إلي حدوث جفاف في الخلايا نتيجة لحدوث زيادة في فقد البوتاسيوم وإنخفاض في حجم الدم مما يؤدي إلي إنخفاض ضغط الدم في الدورة الدموية الجهازية .

ونعقد في الجدول التـالي مقارنـة بين حجـم البـول ونسـبة السـكر فيـه في كـل مـن الشخص الطبيعي والمريض بمرض البول السكري .

الحالة الفسيولوجية	حجم البول(ملليلتر /اليوم)	السكر(ملجم/١٠٠ ملليلتر)
الشخص الطبيعي	٦٠٠ : ٢٥٠٠	١٠ : ٢٠
مريض السكر	٣٠٠٠ : ٣٥٠٠	٥٠٠ : ٥٠٠٠

ولا تنحصر النتائج السيئة للنقص النسبي للإنسيولين وحدوث زيادة جلوكـوز الـدم (hyperglycemia) في حدوث إرباك أو خلل في تمثيل الكربوهيدرات فحسب ، بل يتعدي تأثيره إلي تمثيل الدهون والبروتينات . حيث يؤدي نقص الإنسيولين إلي تحريك الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية والأحماض الأمينية متفرعة السلسلة إلي أجسام

كيتونية والتي تشمل البيتاهيدروكسي بيوتيرات (β hydroxybutyrate) والأسيتوأسيتات (Acetoacetate) والأسيتون (Acetone) . ويؤدي ذلك إلي إرتفاع الأجسام الكيتونية في الدم وهو ما يسمي بالدم الكيتوني (Ketonemia) . وتظهر هذه الأجسام الكيتونية في البول عند زيادة تركيزها في الدم علي صورة أملاحها مع الصوديوم فيزداد نتيجة لذلك فقد الصوديوم وإرتفاع النسبة بين حمض الكربونيك إلي كربونات الصوديوم مما يؤدي إلي إرتفاع حموضة الدم . ويؤدي كل ذلك إلي سرعة وعمق معدل التنفس وهو ما يعد مظهرا من مظاهر إرتفاع حموضة الدم نتيجة لنقص الإنسيولين (diabetic acidosis) .

ويمثل الجدول التالي العوامل المشاركة في حفظ الثبات الذاتي للجلوكوز (Glucose Hemeostasis) .

العوامل المؤدية إلي نقص جلوكوز الدم	العوامل المسببة لزيادة جلوكوز الدم
الإنسيولين	الجلوكاجون ـــــ الكبد
	الإبينفرين ـــــ تحليل الجليكوجين
التهام الأنسجة الطرفية للجلوكوز	الكورتيزول ـ تكوين الجلوكوز من مصادر غير نشوية (Gluconeogenesis) .
نفاذ الجلوكوز في البول (Glycosuria)	تضاد الإنسيولين هرمون النمو والكورتيزول
النشاط العضلي	تناول كربوهيدرات وبروتين الغذاء – تحريك الجلوكوز من مخازنه (Glycogenolysis)
تنبيه أنحلال الجليكوجين (Catabolism)	تنبيه إنحلال الإنسيولين Insulin catabolism

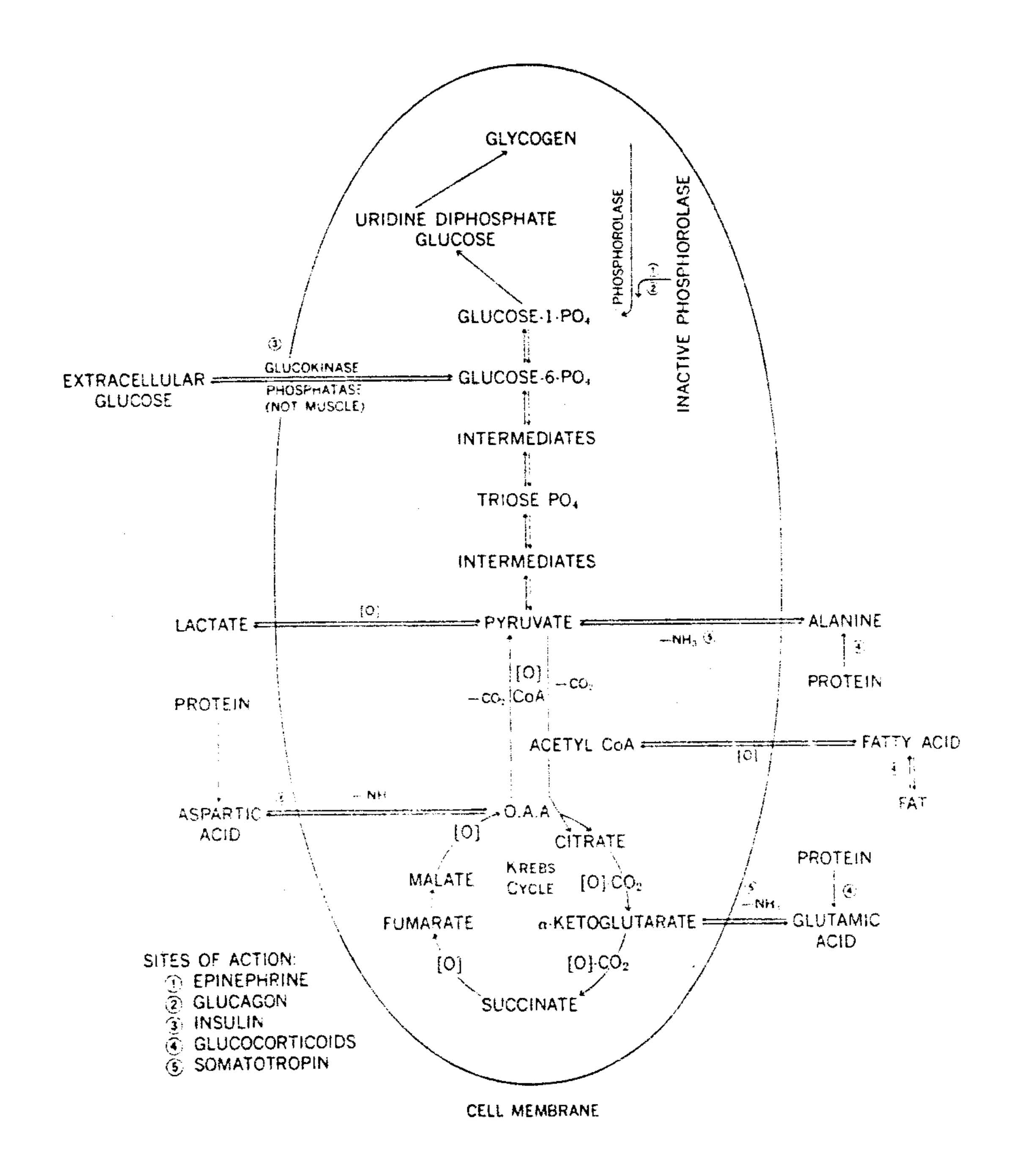
العلاقة بين الإحتياجات التمثيلية والغذائية :

لا يمكن تحقيق الفهم الكامل للتكامل التأثيري بين كل من الجلوكاجون والإنسيولين في تحقيق الثبات الذاتي لمستوي جلوكوز الدم بتفهم تأثيرهما علي تمثيل المركبات الكربوهيدراتية فقط بل يجب أن يكون لدينا الفهم الواضح للتغيرات التمثيلية المتبادلة بين المركبات الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية والحادثة أثناء عمليات التمثيل الغذائي الوسيط

Intermediary metabolism لهذه المركبات . كما يجب الإهتمام بدراسة أسس الإحتياجات الغذائية حيث يقع تنظيم عمل الإنزيمات الأساسية للتمثيل الغذائي الوسيط تحت التأثير الإنعكاسي لإستمرار الإمداد الغذائي من كل من المواد الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية . وتتجه المواد الممتصة من هذه المركبات إلي أماكن تخزينية بالجسم أثناء فترات التغذية وتخرج من تلك المخازن بعد ذلك لإستخدامها لتلبية إحتياجات الجسم بواسطة عمليات تمثيلية مثل عمليات إنحلال الجليكوجين (Glycogenolysis) وعمليات تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية (Gluconeogenesis) وعمليات التكوين الكيتوني (Ketogenesis) وذلك خلال فترات الصيام أو التوقف عن تناول الغذاء .

ولهرمون النخامية (Somatotropin) والبنكرياس (Insulin) وغدة فوق الكلية بقشرتها (Glucocorticoids) ونخاعها (Epinephrin) تأثيرات جوهرية في مسار عمليات التمثيل الغذائي للمواد الكربوهيدراتية والبروتينية والدهنية في جميع خلايا أنسجة الجسم لإحداث نوع من التوازن بين إحتياجات الجسم من مختلف تلك المواد وصولا إلي حالة الثبات الذاتي لسكر الدم بصفة خاصة وثبات البيئة الداخلية للكائن الحي بصفة خاصة .

وهو ما نوضحة تخطيطيا في الشكل التالي :


GLYCOGEN
URIDINE DIPHOSPHATE GLUCOSE
PHOSPHOROLASE
INACTIVE PHOSPHOROLASE
GLUCOSE-1-PO4
EXTRACELLULAR GLUCOSE
GLUCOKINASE
PHOSPHATASE (NOT MUSCLE)
GLUCOSE-6-PO4
INTERMEDIATES
TRIOSE PO4
INTERMEDIATES
LACTATE
[O]
PYRUVATE
ALANINE
PROTEIN
[O]
CoA
ACETYL CoA
FATTY ACID
FAT
PROTEIN
ASPARTIC ACID
O.A.A
CITRATE
MALATE
KREBS CYCLE
PROTEIN
FUMARATE
α-KETOGLUTARATE
GLUTAMIC ACID
SUCCINATE
SITES OF ACTION:
① EPINEPHRINE
② GLUCAGON
③ INSULIN
④ GLUCOCORTICOIDS
⑤ SOMATOTROPIN
CELL MEMBRANE

المخازن الداخلية بالجســـم :

يلخص الجدول التالي علي سبيل المثال مخازن الجسم مـن المركبـات الكربوهيدراتيـة والدهنية والبروتينيـة (في الإنسـان) . وكميـة المتـاح منهـا في كـل مخـزن مـن مخـازن الجسـم ومكافئ هذه الكميات المخزنة مـن الطاقـة المتاحـة . ونـود هنـا أن نقـرر أنـه يجـب يؤخـذ في الإعتبار إختلاف القيم المذكورة في هـذا الجـدول بإختلاف أجنـاس الحيوانـات ممـا لا يسـمح بتوضيحها تفصيلا . غير أننا أردنا بما أوردناه من قيم في هذا الجدول أن يكون مثالا نوضح بـه فكرة فقط

المادة الغذائية ومخازنها	الكمية بالجرام	مكمون الطاقـة فيها (Kcal)
الكربوهيدرات :		
جليكوجين العضلات	٣٥٠	١٤٥٠
جليكوجين الكبـــد	٨٥	٣٥٠
الجلوكوز خارج الخلايا	٢٠	٨٠
الدهـــــون :		
الجلسريدات الثلاثية في العضلات	٣٠٠	٢٨٠٠
الجلسريدات الثلاثية في النسيج الدهني	١٤٠ر٠٠٠	١٥ر٠٠٠
الأحماض الدهنية الحرة في البلازما	٤ر	٤
الجلسريدات الثلاثية في البلازما	٤	٤٠
البروتينـــــــات :		
في العضـــــلات	١٠ر٠٠٠	٤١ر٠٠٠
المجموع الكلي لمكمون الطاقة	ـــــــ	١٨٥ر٦٠٠

وتكون مصادر البروتين في الجسم في حالة تغير مستمرمن الناحية الفعلية . وتكون هناك حالة من التوازن بين الكمية المخلقة من البروتين والكمية المنحلة منه في الأحوال العادية وتبلغ الكمية المنسابة من الأحماض الأمينية من عضلات الإنسان حوالي ٥ر : ١جم /كيلوجرام / يوم . وتعمل الكمية الفسيولوجية المفرزة من الإنسيولين إلي نقص كمية المنساب من الأحماض الأمينية من العضلات . ويقوم الكبد بتحليل الأحماض الأمينية . وعلي العموم ـ يكون لدي الرجل ذو وزن ٧٠ كيلو ١٠ كيلو بروتينات فقط : ٦٠٪ منها حرة من الناحية التمثيلية ، ٤٠ ٪ منها تكون البروتينات التركيبية . إلا أنه ـ في الحقيقة ـ لا تزيد كمية البروتينات الحرة عن ٢ كيلوجرام فقط في حالات عدم حدوث ضعف أو إضمحلال عضلي . ولا يحدث الموت في حالات الصيام الحاد نتيجة لإنخفاض الجلوكوز الدم (hypoglycemia) ولكنه يحدث نتيجة فقد العضلات التنفسية لوظيفتها والتي تودي إلي إلتهاب رئوي طرفي . (Terminal pneumonia)

ويعتبر الدهن المصدر الأساسي لمخزون الطاقة في الجسم حيث تبلغ كمية الطاقة الناتجة من أكسدة الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية الحرة في مخازن الجسم ٧٧ ٪ من جملة الطاقة المخزنة والمتاحة في الجسم كما وضحه الجدول السابق . وبالتالي فتعتبر الأنسجة الدهنية أكثر مخازن الجسم كفاءة في إمداد الجسم بالطاقة التمثيلية . ولا يعزي ذلك إلي إرتفاع الناتج من الطاقة لكل جرام وزن من النسيج الدهني فحسب بل يعزي أيضا إلي أن كمية المخزون من الجلسريدات الثلاثية والأحماض الدهنية تكون علي درجو عالية من التركيز أو التكثيف إذا ما قورنت بالبروتين والجليكوجين نظرا لغياب جزيئات الماء في تركيب الجلسريدات الثلاثية . ويؤدي ذلك إلي تمكين الكائن الحي من أن يتحمل فترات طويلة نسبيا من الصيام .ويؤدي تحلل الليبيدات (lipolysis) أو التحلل المائي للدهون (hydrolysis) الثلاثية في النسيج الدهني إلي خروج الجلسرين والأحماض الدهنية الحرة إلي تيار الدم . وتصبح الناقلات

العصبية السمبثاوية (sympathetic neurotransmittors) والنورإبينفرين أكثر المنبهات فاعلية لتحريك الجلسريدات الثلاثية أثناء فترات الإجهاد العضلي حيث يعمل الكبد والأنسجة العضلية علي تحليل الأحماض الدهنية الحرة وإنتاج الطاقة .

ويخزن حوالي ٨٠ ٪ من الكربوهيدرات علي صورة جليكوجين في العضلات حيث يبلغ تركيزها ٩ : ١٦ جم / كجم من الوزن الرطب للعضلة . وسرعان ما يتم إستهلاك جليكوجين العضلات في حالات المجهود العضلي العنيف . إلا أنه ينخفض مستواه تدريجيا في حالة الصيام الطويل وذلك لأن العضلة علي العكس من الكبد لا تحتوي علي إنزيم الـ (Glucose - 6 - phosphate) . كما لا يحدث تحلل مائي لإسترات الفوسفات لمختلف مسارات التفاعلات الجليكوجينية لتحويلة إلي جلوكوز . وعليه فإنه من غير الممكن أن يتحول الجليكوجين إلي جلوكوز ويترك العضلات . وعليه فيعتبر جليكوجين العضلات مصدر الطاقة في الخلية التي يوجد فيها .

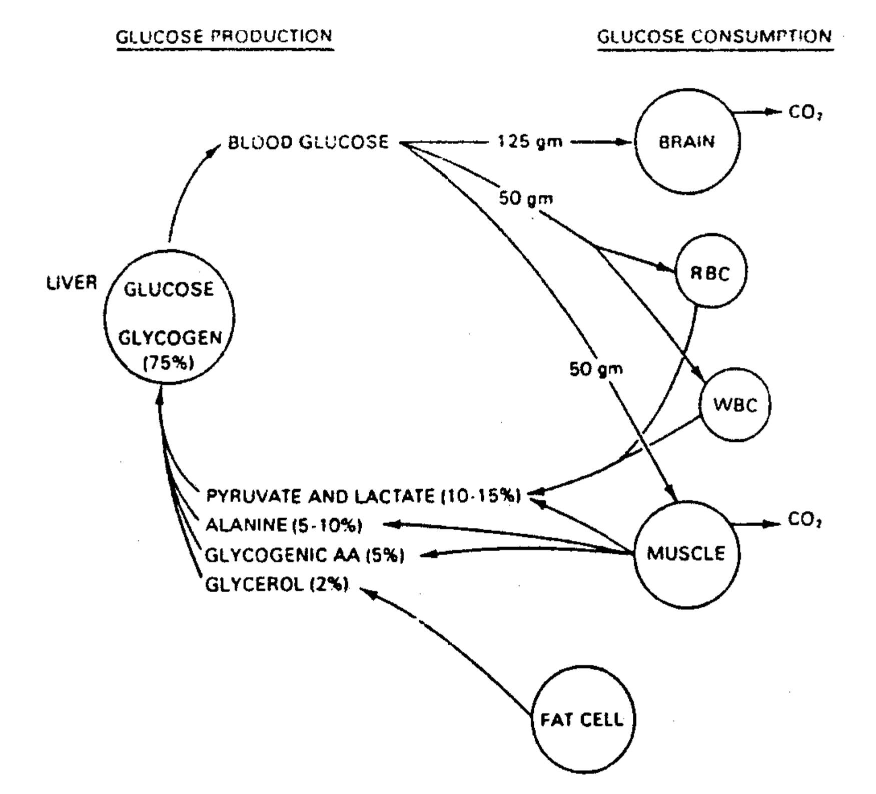
ويلعب جليكوجين الكبد - الذي يبلغ ٥٠ جم/كجم من النسيج الرطب للكبد ويمثل حوالي ٢٠ ٪ من الجليكوجين الكلي المخزون بالجسم - دورا رئيسيا في تسهيل ضبط النشاط التمثيلي لمختلف إحتياجات الجسم من الطاقة. ويستهلك جليكوجين الكبد بصورة تدريجية في خلال ١٠ : ١٢ ساعة من الصيام . ويلزم لإعادة تركيز جليكوجين الكبد إلي ما هو عليه ١٢ : ٣٦ ساعة حيث يتوقف ذلك الوقت علي نوع الغذاء والحالة الفسيولوجية .

ويعتبر الجلوكوز خارج الخلية من المخازن المتواضعة للكربوهيدرات إذا قيست بالعضلات أو الكبد . فيبلغ قيمة المخزون في الجسم علي هيئة جلوكوز في السوائل خارج الخلايا علي حوالي ٢٠ جم . وينحصر دور هذه الصورة في ضمان إمداد الجلوكوز لخلايا الأنسجة التي تعتمد في نشاطها التمثيلي عليه . ويعتبر المخ من الأنسجة المستهلكة للجلوكوز حيث يحتاج إلي حوالي ١٢٥ جم خلال الـ ٢٤ ساعة .

ويعتبر الكبد المصدر الرئيسي بل والأساسي لتعويض الفقد في مستوي جلوكوز الدم . وينتج أكثر من ٧٠ ٪ من قيمة صادر الكبد من الجلوكوز - تحت الظروف العادية - من

تحليل جليكوجين الكبد . أما الـ ٣٠ ٪ الباقية فتنتج من مصادر غير كربوهيدراتية . وتمثل أكسدة الجلوكوز المأخوذ من الدم أكثر من ٥٠ ٪ من مجموع عمليات الأكسدة .

وتتراكم الكيتونات والأجسام الكيتونية في الدم تحت الظروف الطبيعية . وينحصر دورها في ضمان حياة الكائن الحي . إلا أنها قد تسبب الغيبوبة وتؤدي إلي الموت إذا زاد تركيزها في بعض الحالات المرضية . وتنتج الأجسام الكيتونية أساسا في الكبد من الأحماض الدهنية والأجزاء الكربونية الناتجة من الأحماض الأمينية . ويتخلص الجسم من الأسيتون عن طريق الرئة . ويختلف الدور التمثيلي للكيتونات بإختلاف الحالة الغذائية . وتنحصر وظيفتها الأساسية في إعتبارها المادة الأساسية أو الرئيسية لتمثيل الطاقة في العضلات والقلب والمخ تحت ظروف الصيام . إلا أن للعضلات والقلب المقدرة علي إحتواء الأحماض الحرة الناتجة من تحلل الليبيدات في الأنسجة الدهنية وأكسدتها لإنتاج الطاقة وهو ما لا يمكن عمله في المخ لفقدانه هذه المقدرة . وعليه تتزايد الأهمية الفسيولوجية للأجسام الكيتونية عندما يحدث إنخفاض شديد في مستوي جليكوجين الكبد وجلوكوز الدم تحت ظروف الصيام ويتناقص هذا الدور في حالات كفاية التغذية .ويوضح الشكل التالي التوازن الحادث بين إنتاج الجلوكوز (Glucose production) وإستخدامه (Glucose consumption)



الثأثيرات البيولوجية والجزيئية لهرمونات البنكرياس :

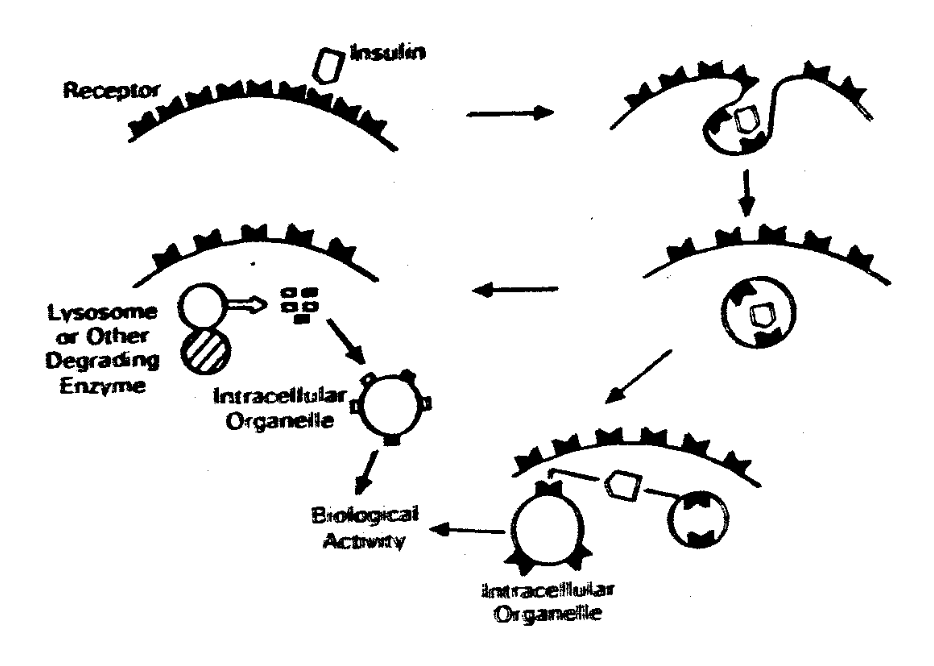
Biological and Molecular actions of Pancreatic Hormones:

أولا : الإنسيولين :

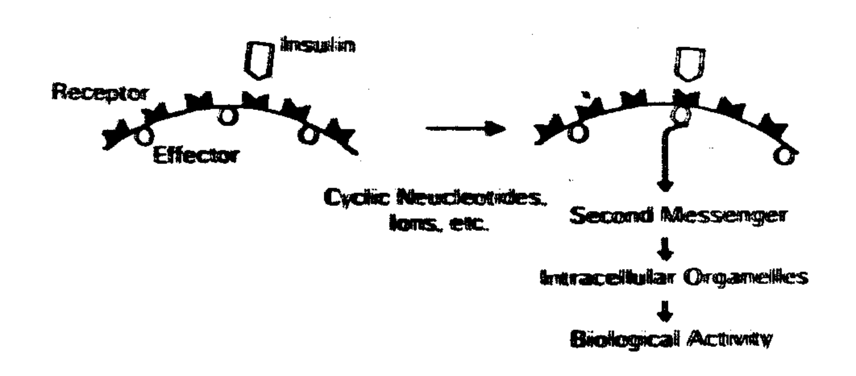
يتفاعل الإنسيولين مع مجموعة كبيرة من المستقبلات الموجودة علي الغشاء الخارجي للعديد من أنواع الخلايا بالجسم . وتوجد التركيزات العالية من تلك المستقبلات علي أغشية خلايا الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية والخلايا الليمفاوية . وهي الخلايا التي تتأثر تأثيرا مباشرا بزيادة أو قلة مستوي الإنسيولين في كل الحيوانات الفقارية إبتداء من الأسماك العظمية إلي الطيور حتي الثدييات .

وعلي الرغم من أنه أصبح من المعلوم أن لكل الهرمونات الببتيدية القدرة علي تنبيه إنزيم الـ Adenylate cyclase لإنتاج الـ cAMP بعد إرتباطها بمستقبلاتها علي أغشية الخلايا المستهدفة . إلا أنه لا ينطبق هذا الإتجاه علي اللإنسيولين . حيث يقوم الإنسيولين – تحت ظروف معينة - بزيادة إنتاج الـ cAMP في خلايا الكبد والعضلات . بينما يقوم – تحت ظروف أخري – بخفض إنتاجه . ويرتبط كل هذه التغيرات ببعض التأثيرات البيولوجية لإنسيولين في تلك الأنسجة علي الأقل .

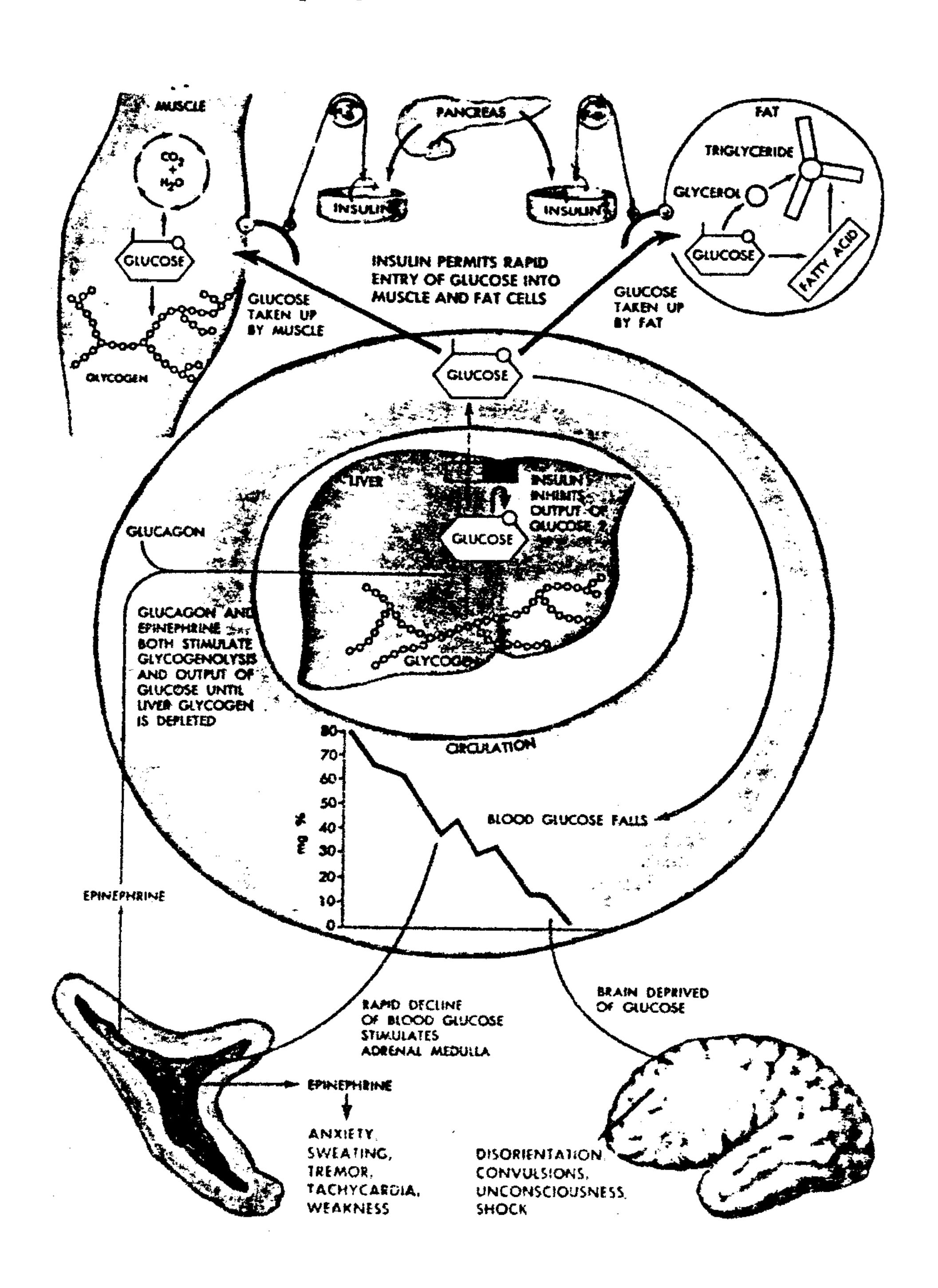
ولقد تم إقتراح وجود صورتين من المستقبلات التي تنظم عمل الإنسيولين . ويفترض في الصورة الأولي سلوك الإنسيولين مسلك حامل الرسالة الثاني (Second massenger) حيث يدخل الإنسيولين إلي سيتوبلازم الخلية المستهدفة بعد إتصاله بمستقبله علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية ليتفاعل مع بعض البروتينات الأخري داخل الخلية محدثا التأثيرات البيولوجية المميزة للإنسيولين وهو ما يوضحة الشكل التالي :



وتفترض الصورة الثانية أنه عندما يتصل الإنسيولين بمستقبله على الغشاء الخلية المستهدفة فإنه ينشط بعض الإنزيمات المرتبطة بهذا الغشاء أو البروتين الحامل للجلوكوز والذي يكون بدورة حامل رسالة ثاني **(Second massenger)** والذي يكون مسئولا عن تنظيم بعض الإستجابات التمثيلية المميزة للإنسيولين . إلا أن الطبيعة الكيميائية لهذه الرسالة الثانية غير معروفة على وجه التحديد فقد تكون ببتيد خاص .ويوضح الشكل التالي هذا الإفتراض :



وللإنسيولين تأثيرات بيولوجية يمكن تلخيصها في الشكل التالي :



من هذا الشكل يتضح أن للإنسيولين تأثيرات بيولوجية خاصة يمكن أن نحصرها فيما يلي :

١) يساعد علي إحتراق الجلوكوز للحصول علي الطاقة اللازمة للجسم .

٢) يساعد علي تكوين الجليكوجين من الجلوكوز وتخزينه في الكبد والعضلات .

٣) يسبب نقص الفوسفات والبوتاسيوم في السيرم نتيجة لتحويل الجلوكوز إلي جليكوجين

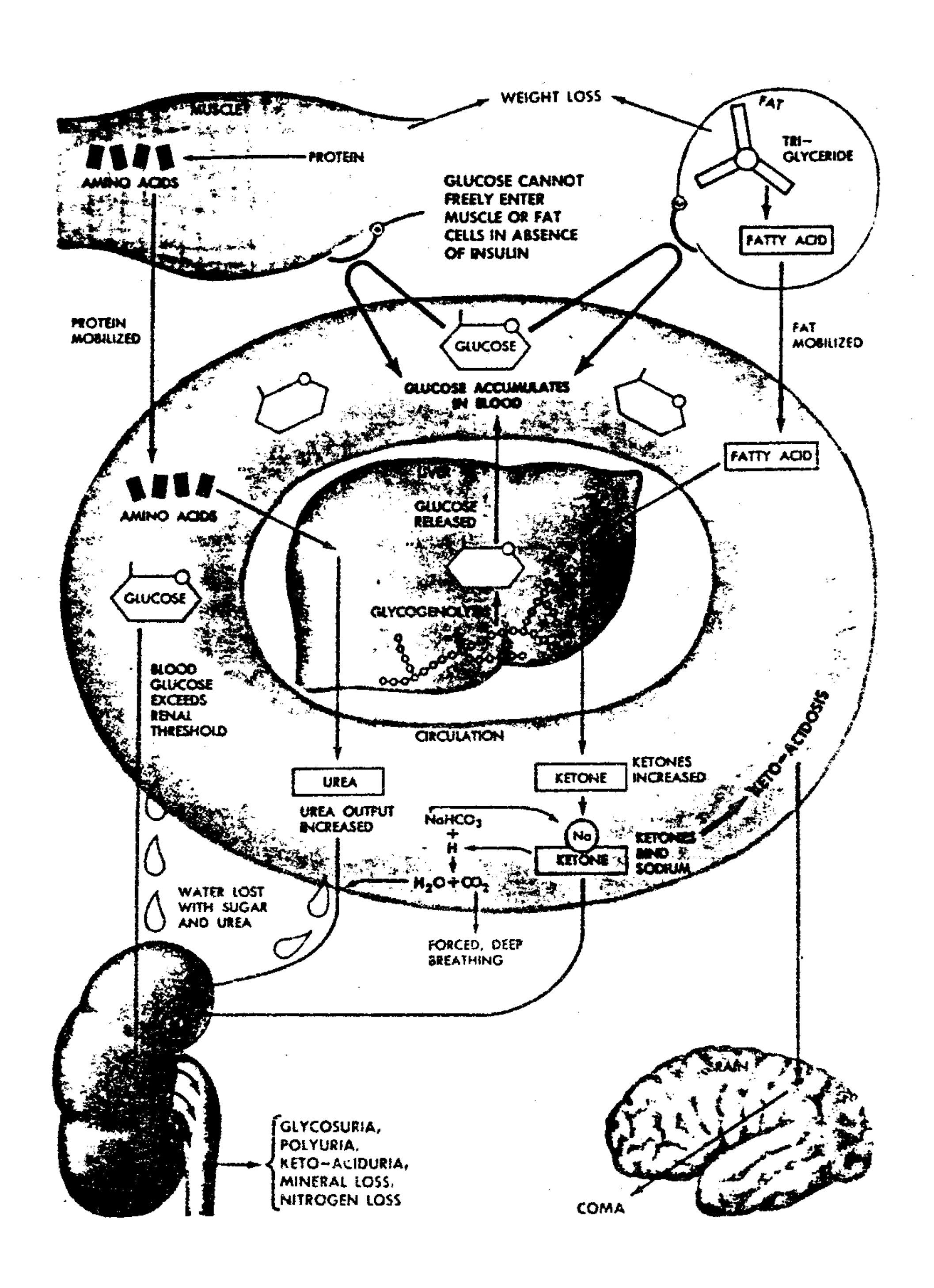
٤) يمنع تكوين الجلوكوز من الأحماض الأمينية في الكبد .

٥) يسبب نقص محتوي الدم من النيتروجين لبناء الأنسجة .

٦) يساعد علي بناء الدهون في الأنسجة الدهنية .

ويسبب نقص الإنسيولين ظهور السكر في البول وهو ما يطلق عليه بمرض البول السكري (Diabetes mellitus) نتيجة لعدم مقدرة الجسم علي تحويل الجلوكوز الزائد إلي جليكوجين وتخزينة في الكبد والعضلات . فيتراكم كميات كبيرة منه في الدم أعلي من مقدرة الأنيبيات الكلوية علي إعادة إمتصاصة من البول (أعلي من مستوي العتبة الكلوية أو الـ Renal threshold) مما يودي تسربه وظهورة في البول . وتنخفض كميات الجليكوجين في الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية كثيرا إلي حد التلاشي إذا لم يعالج نقص الإنسيولين بحقنة بالكميات الفسيولوجية . وعندئذ يبدأ الجسم في إستعمال بروتين العضلات ثم الدهن المخزن في الأنسجة الدهنية وينتج عن ذلك نواتج تمثيلية سامة مثل الأسيتون وحمض Acetoacitic acid وحمض β - hydroxy buteric acid التي تؤثر علي الجهاز العصبي المركزي محدثة غيبوبة أو الـ coma . وتعتبر قلة إمداد الجهاز العصبي بالطاقة نتيجة نقص السكر من العوامل المحدثة للغيبوبة . ويؤدي تكرار النقص في مصادر الطاقة مع طول مدة هذا النقص وتعدد الإصابة بالغيبوبة إلي إضعاف الجهاز العصبي بشقيه المركزي والذاتي .

ويمكن تلخيص أهم التأثيرات البيولوجية لنقص الإنسيولين في الشكل التالي :



WEIGHT LOSS
MUSCLE
FAT
AMINO ACIDS
PROTEIN
TRI-GLYCERIDE
GLUCOSE CANNOT FREELY ENTER MUSCLE OR FAT CELLS IN ABSENCE OF INSULIN
FATTY ACID
PROTEIN MOBILIZED
GLUCOSE
FAT MOBILIZED
GLUCOSE ACCUMULATES IN BLOOD
FATTY ACID
LIVER
GLUCOSE RELEASED
AMINO ACIDS
GLUCOSE
GLYCOGENOLYSIS
BLOOD GLUCOSE EXCEEDS RENAL THRESHOLD
CIRCULATION
KETO-ACIDOSIS
UREA
KETONE
KETONES INCREASED
UREA OUTPUT INCREASED
$NaHCO_3$
+
H
Na
KETONE
KETONES BIND SODIUM
$H_2O + CO_2$
WATER LOST WITH SUGAR AND UREA
FORCED, DEEP BREATHING
BRAIN
GLYCOSURIA,
POLYURIA,
KETO-ACIDURIA,
MINERAL LOSS,
NITROGEN LOSS
COMA

ويجب أن تفريق بين مرض البول السكري الناتج عن نقص إفراز الإنسيولين وبين مرضين آخرين يؤديان إلي ظهور السكر في البول ولكن يختلفان في المسبب وباقي الأعراض وهما.

١) مرض البول السكري البرئ **Diabetes innocent** أو البول السكري الكلوي والذي ينتج عن عدم مقدرة الكلي علي حجز الجلوكوز من البول .

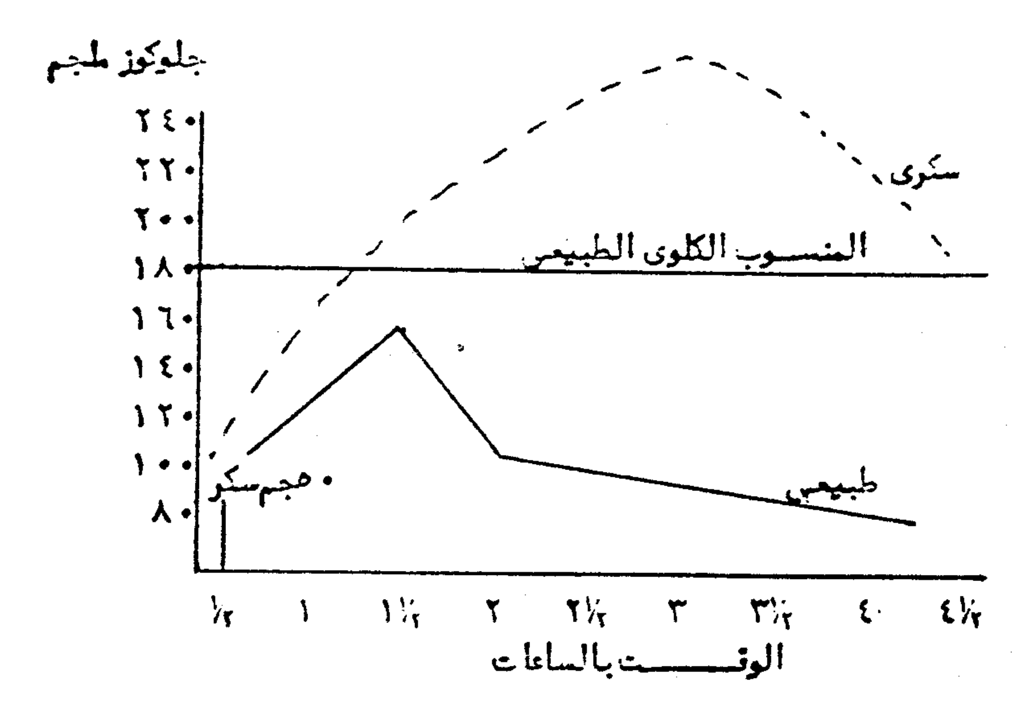
٢) مرض البول السكري الكاذب أو مرض سلس البول النخامي **Diabetes insipidus** والذي يسببه نقص هرمون الـ (ADH) من النخامية العصبية مما يؤدي إلي تزايد إدرار البول الخالي من السكربكميات كبيرة قد تصل إلي ٢٠ لتر في الـ ٢٤ ساعة.

ويمكن تلخيص أهم أعراض نقص إفراز الإنسيولين في الجدول التالي :

وجه المقارنة	النسيج الدهني	العضلات	الكبد
الجليكوجين	ينخفض	ينخفض	ينخفض
الجلوكوز الممتص	ينخفض	ينخفض	ينخفض
الأحماض الدهنية	ينخفض تكوينها	يزداد معدل الإستفاده منها ومن المواد الكينونية في إنتاج الطاقة .	زيادةمعدل الإستفادة منها والمتكونة في النسيج الدهني .
تحلل الليبيدات	زيادة تحللها وتسرب الأحماض الدهنية في الدم	————	زيادة تكوين المواد الكيتونية وظهورها في الدم .
الأحماض الأمينية	————	زيادة تكوينها وإنخفاض معدل تخليق البروتين	زيادة الإستفادة منها
الكربوهيدرات	———— ————	إنخفاض معدل الإستفادة منها في إنتاج الطاقة .	زيادة تكوين الجليكوجين من المواد الغير كربوهيدراتية.
الجلوكوز	————	————	زيادة إفرازه
المواد الكيتونية	————	————	زيادة تكوينها

كشف إحتمال الجلوكوز Glucose Tolerance Test :

يجري هذا الإختبار للتعرف عما إذا كان الفرد طبيعيا إو مصابا بمرض البول السكري . ويعطي الفرد في هذا الإختبار ٥٠ جم من الجلوكوزتقدر نسبته في الدم في الحال ثم علي فترات كل نصف ساعة لمدة أربعة ساعات . كما يقدر في الوقت نفسه نسبة الجلوكوز في البول كما يكشف عن الأسيتون . ثم يرسم منحني لنسبة الجلوكوز في الدم علي الفترات وللمدة المذكورة لتبين مريض السكر من الفرد الطبيعي كما يتضح من الشكل التالي:



العلاقات الهرمونية ومعدل إفراز الإنسيولين :

تؤثر الكثير من الهرمونات علي فعل الإنسيولين . ويختلف هذا التأثير باختلاف الهرمون. فبينما يكون تأثير البعض تعارضيا فإن تأثير البعض الأخر يكون توافقيا . وقد تقع درجة النشاط البيولوجي للإنسيولين في الجسم إما تحت تأثير كمية الإنسيولين المفرزة أو تكون تحت تأثير الهرمونات الأخري المتعارضة أو المتفقة معه في الفعل . وسنوجز فيما يلي أهم الهرمونات ذات العلاقة بالفعل البيولوجي للإنسيولين :

١) هرمون النمـــو :

يرفع الحقـن بهرمـون النمومـن نسـبة جلوكـوز الـدم مـع زيـادة في كميـة الأجسـام الكيتونية . ويصحب الإصابة بمـرض تضخـم الأطـراف (Acromegaly) النـاتج عـن زيـادة إفراز هرمون النمو الإصابة بمرض البول السكري . ويؤكد كل ذلك العلاقة ين هرمون النمو والإنسيولين . ويتلخص تأثير هرمون النمو في هذا الصدد في أنه يشجع تحلل دهون الأنسـجة الدهنية مما يسبب إرتفاع نسبة الأحماض الدهنية الحـرة والمواد الكيتونيـة . كمـا يرفـع تركـيز جلوكوز الدم . نتيجة لخفـض معـدل إمتصـاص الأنسـجة لـه . ممـا يـودي إلي إرتفـاع كميـة الجلوكوز الناتجة من تحول جليكوجين الكبد إلي جلوكوز .

وتبني تفسير ميكانيكية علاقة كل من الإنسيولين وهرمون النمو في أنه بينمـا يسـبب إنخفاض نسبة جلوكوز الدم زيادة إفراز هرمون النمو نجد أن إرتفاع نسبة الجلوكوز والأجسام الكيتونية في الدم تزيد من إفراز هرمون الإنسيولين . وعليه يمكن القول بان كلا الهرمونين يمنع إفراز الآخر . فعند إرتفاع الجلوكوز في الدم بعد الأكل مباشرة يزداد إفـراز الإنسـيولين ويقـل إفراز هرمون النمو ويصبح تركيز كل من الإنسيولين وهرمون النمو بعد الأكـل قليـل بدرجـة تمكنهم من التأثير معا علي عملية البنـاء البروتيني ويكـون تأثيرهمـا توافقيـا في تشـجيع عمليـة تكةين البروتينات . وينخفض تركيز الإنسيولين بعد الأكل بفترة فيزيد تركيز هرمـــون النمـــو . مما يؤدي إلي تحريك الدهون حيث يزيد تركيز الأحماض الدهنية التي تستخدم في عملية الأكسدة مع تقليل درجة الإستفادة من الجلوكوز . ويؤدي ذلك عموما إلي إستمرار إمداد الجسم بالطاقة سواء أكان ذلك في أوقات الجوع أو الشبع .

٢) هرمونات قشرة غدة فوق الكلية :

يرجع التأثير المؤدي إلي الإصابة بمرض البول السكري لبعض هرمونـات قشـرة غـدة فوق الكلية (الجلوكوكورتيكويدات) إلي أنها تزيدمن عملية الهدم البروتيني في الأنسجة فتزيد

كمية الأحماض الأمينية المتكونة في الكبد مع زيادة تسرب الجلوكوز في الدورة الدموية. وتعتبر كل هذه التأثيرات معاكسة لتأثير الإنسيولين . كما تؤدي هرمونـات القشـرة أيضـا إلي زيـادة تخزين الجليكوجين في الكبد . ولذا فإنهم متفقون من هذه الوجهة مع الإنسيولين .

٣) هرمونات الغدة الدرقية :

يزيد الثيروكسين من معدل إمتصاص الجلوكوز في القناة الهضمية . كما يساعد علي تحلل جليكوجين الكبد إلي جلوكوز مما يؤدي إلي زيـادة نسبة جلوكـوز الـدم . وبـذا يكـون للثيروكسين تأثير تعارضي لفعل الإنسيولين .

٤) الجلوكـــــاجون :

يعارض الجلوكاجون فعل الإنسيولين من النواحي التالية :

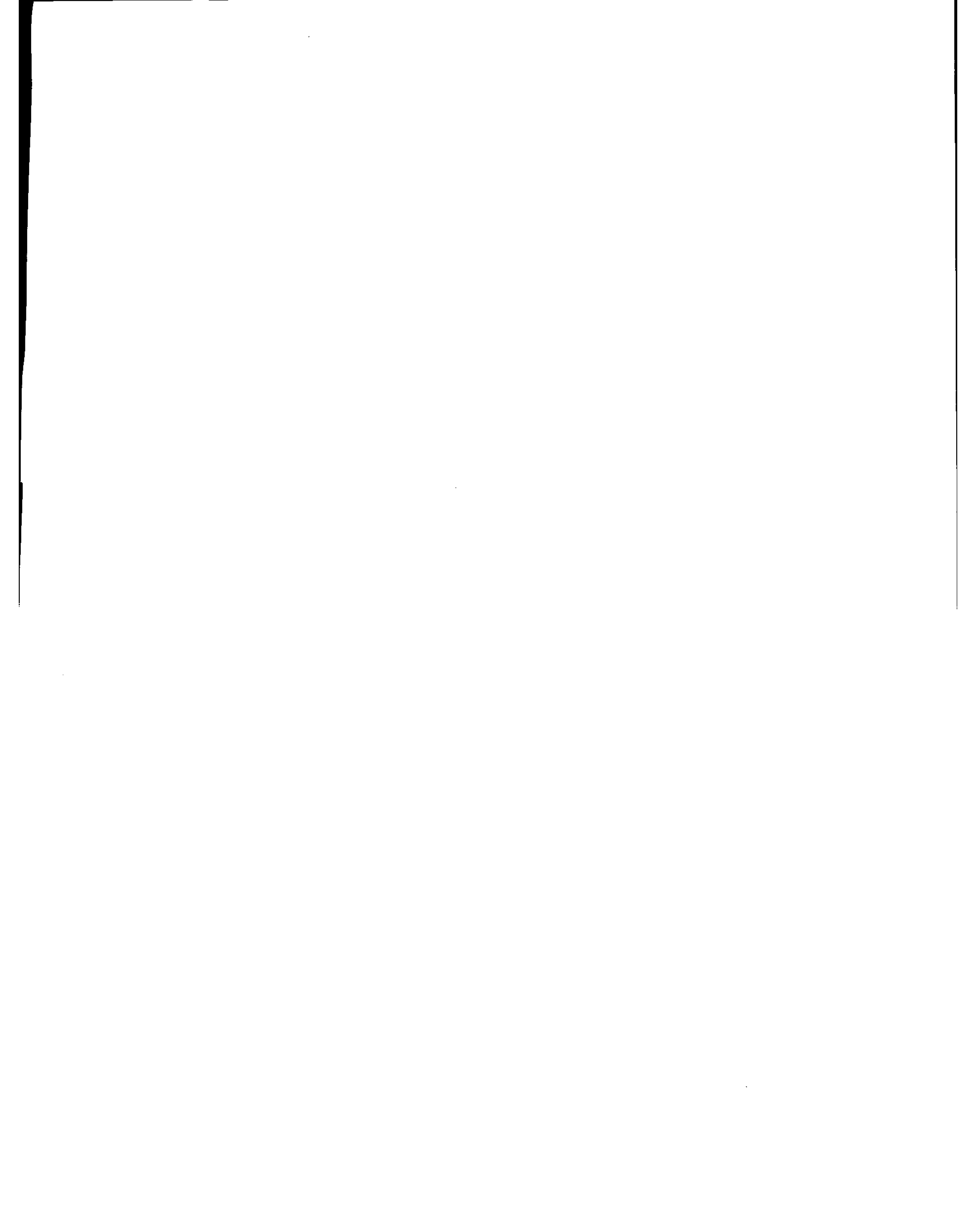
١) زيادة تحلل الجليكوجين .
٢) زيادة تحلل ليبيدات الأنسجة الدهنية والكبد ويزيد من تركيز المواد الكيتونية.
٣) زيادة تحلل البروتينات كما يزيد من الـ (cAMP) في الكبد

ويعلل كل ذلك ما يؤديه الحقن بالجلوكاجون من الإصابة بمرض البول السكري .

٥) الأدرينالـــــــين :

للأدرينالين تأثير مضاد لفعل الإنسيولين إذ أنه يعمل علي :

١) زيادة الـ (cAMP) في الكبد .
٢) تنشيط تحول جليكوجين الكبد إلي جلوكوز مما يؤدي إلي إرتفاع جلوكوز الدم.
٣) يزيد تحلل جليكوجين العضلات وتكوين اللاكتات التي تمتص في الدم لتذهب إلي الكبد لتتحول إلي جليكوجين مرة أخري .
٤) يشجع تحلل ليبيدات الأنسجة الدهنية .
٥) ينشط إفراز الإنسيولين .



الهرمونات المعدية المعوية

Gastrointestinal Hormones

مقـــــدمة :

تعمل كل من المعدة والأمعاء (الدقيقة والغليظة) والكبد والحويصلة المرارية والبنكرياس كوحدة فسيولوجية مؤثرة علي هضم وإمتصاص المواد الغذائية بالجسم . ولقد سبق أن ناقشنا هرمونات البنكرياس (الإنسولين والجلوكاجون) والآن سوف نتناول الهرمونات المعدية المعوية Gastrointestinal hormones (GIH) .

وتتكون الهرمونات المعدية المعويةمن عائلةمن المركبات عديدةالببتيدات يتم إنتاجها وإفرازها من خلايا صماء خاصة موجودة في المعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة.وتنظم تلك الهرمونات العديد من الإستجابات البيولوجية الخاصة بكل من المعدة والأمعاء الدقيقة والإفرازات الهضمية الهرمونية لكل من الكبد والحويصلة المرارية . والتي تتعاون معا لتوفير الظروف المثلي اللازمة لهضم وإمتصاص البروتينات والكربوهيدرات والدهون من الأمعاء .

ويتم تنظيم الوظائف المعدية المعوية بواسطة علاقات هرمونية عصبية معقدة . كما توجد من الدلائل ما يشير إلي وجود إتصالات هرمونية عصبية بين المخ والقناة الهضمية والتي تعطي مستوي آخر من التكامل لتلك العمليات أو الوظائف الهضمية .

إعداد وإمتصاص الغذاء :

تحتاج كل الحيوانات إمداد مستمر ومنتظم من الغذاء لتمكينها من مواجهة الإحتياجات الغذائية لأجسامها . تلك الإحتياجات التي يمكن تلخيصها فيما يلي :

١) الإمداد الكافي من الطاقة متمثلا في الكربوهيدرات والدهون والبروتينات لإمداد الجسم بالمواد العديدة لتوليد الطاقة التي لا غني عنها لعمليات التخليق الطبيعي وتحورات وتعويض الأنسجة وتوليد الطاقة الميكانيكية المتمثلة في حركات العضلات والطاقة الكهربائية المتمثلة في

إحداث النبضات العصبية.

٢) الإمداد الكافي ببعض المواد والمركبات التي لا يستطيع الجسم تخليقهـا طبيعيا داخله مثـل الأحماض الأمينية الأساسية والأحماض الدهنية والفيتامينات .

٣) الإمداد الكافي للأملاح بصفة عامة والنادر منها بصفة خاصة .

وعليه فيقصد بإصطلاح غذاء - مجموعة المواد الكيميائية التي تعطي للحيوان لحفـظ الحياة . والتي تشمل البروتينات والكربوهيدرات والدهون والأملاح المعدنية والفيتامينات .ولا يعني تناول المواد الغذائية (swallowing) أنها أصبحت ملائمة للحيوان لحفظ حياته بل تصبح متاحة وتدخل الجسم عندما تترك التجويف المعوي فقط وتظهر في الدم والليمـف بعـد أن يتـم هضمها وإمتصاصها . ويمكن إمتصاص بعض المواد مثل الأمـلاح المعدنيـة والأحمـاض الأمينيـة الحرة دون حدوث أي تغيرات في صورتها الكيميائيـة أو حـدوث تغـيرات طفيفـة في تكوينهـا الكيميائي التي يتم تناولها عليه . ومن جهة أخري - يوجد بعـض المـواد الغذائيـة الأخـري الـتي يلزم تعرضها للعديد من التحورات الطبيعية والكيميائية المكثفة علي صورتهـا الطبيعيـة الـتي تم تناولها عليه وذلك قبل دخولها داخل تيار الدم أو الليمـف . وعليـه فيجـب أن تمر البروتينـات والسكريات العديدة والدهون والفوسـفوليبيدات بـالعديد مـن عمليـات التحلـل إلي وحـدات تكوينها الاولية من أحماض أمينية وسكريات أحادية وثنائيـة وأحمـاض دهنيـة وجلسـرين علـي التوالي قبل أن يمكن إمتصاصها بكفاءة في تيار الدم .

وتمثل كل من الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمختلـف المـواد الغذائيـة مثـل قابليتهـا للذوبان وشحنتها الكهربائية وكذا وحداتها التركيبيـة والروابـط بينهـا مثـل الأميـد (amide) والجليكوزيد (glycoside) والإستر (ester) تحديات بيوكيميائية أمام الجهـاز الهضمـي يجـب عليه حلها . وعليه فتتلخص مهمة الجهاز الهضمي في تجهيز الكتلة الغذائية المتناولة وتحويلها إلي صورة جزيئية تستطيع أن تدخل الدورة من خلال عملية الإمتصاص.

وتشمل عملية الهضم تكامل معقد بين إنقباضات عضلية إرادية ولا إرادية وفعل عصبي سمبثاوي وغير سمبثاوي وإفراز هرمونات معدية ومعوية وغيرها من الهرمونات وتكوين وإفراز إنزيمات هضمية مثل الببسين (pipsin) والتربسين (Trypsin) والكيموتربسين (Chymotrypsin) والأميلاز (Amylase) ... وغيرها . وكذلك عوامل هضمية أخري مثل حمض الأيدروكلوريك المعدي وأيونات البيكربونات ومنظفات هضمية (digestive detergents) مثل أملاح الصفراء (Bile acids) . ويمكن لكل تلك العوامل معا من تجهيز الغذاء المتناول وتقديمه إلي جهاز الإمتصاص المعوي علي صورته المثلي لإمتصاصه ويتم ذلك كله نتيجة التكامل الوظيفي بين الفم والمعدة والأمعاء الغليظة والدقيقة والبنكرياس والكبد والحوصلة المرارية (الصفراوية) .

وكنتيجة لعمليات النمو والتطور ظهرت العديد من الأنظمة الهرمونية وأصبح لها دورا في المشاركة في عمليات تنظيم الهضم والإمتصاص لمختلف المواد الغذائية . وتشمل تلك الأنظمة الهرمونية : الهرمونات المعدية المعوية (gastrointestinal hormones) هرمونات البنكرياس (الإنسولين والجلوكاجون) فيتامين (D) ـ الذي يعتبر من عوامل تنظيم عمل الهرمونات المنظمة للكالسيوم ـ بالإضافة إلي العديد من الهرمونات الأخري التي وجد أن لها تأثيراتها علي القناة المعدية المعوية ا لتنظيم عمليات هضم وإمتصاص الغذاء .

ملخص للهرمونات المعدية المعوية :

تلعب الهرمونات المعدية المعوية أدوارا رئيسية في كثير من الخطوات والعمليات المرتبطة بهضم وإمتصاص الغذاء.وتمثل الهرمونات الببتيدية الآتية الثلاثة هرمونات المعدية المعوية الرئيسية:

١) هرمون الجاسترين (Gastrin) . ٢) هرمون السكرتين (Secretin) .

٣) هرمون الكوليسستوكينين ـ بنكريوزيمين (CCK-PZ) Cholecystokinin- pancreozymin

ويلخص الجدول التالي تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية علي عمليات الهضم :

الهرمون	العامل المنبه لافرازه	مكان تكوينه	دوره في عملية الهضم
الجاسترين **Gastrin**	غدد المعدة	الغشاء المخاطي لمنطقة البواب	- ينبه إفراز الحمض المعدي وإنزيم الببسين إلى حد ما - ينبه تدفق إفرازات الصفراء - يثبط إمتصاص الماء والإلكتروليتات في الأمعاء - يحدث إنقباض العضلة العاصرة في المعدة والبلعوم . - يحدث إنقباض العضلة العاصرة المرتخية الأعورية .
السكرتين **Secretin**	حموضة مكونات الإثني عشر	الغشاء المخاطي للإثني عشر	- ينبه الحويصلات البنكرياسية والأنابيب الصفراوية لإفراز الماء وأيونات البيكربونات - يثبط الإفراز المعدي من الجاسترين . - يثبط الحركة الدودية للمعدة ينبه إفراز الببسين والإنسولين
كوليستوكينين - بنكريوزيمين **Colecystokinin - Pancreozymin (KCC - PZ)**	الكيموس الدهون الأحماض الدهنية	الغشاء المخاطي لإثني عشر	- ينبه إفراز الإنزيمات من الحويصلات البنكرياسية مثل الأميلاز والتربسينوجين والليباز . - ينبه إنقباض وتفريغ الحويصلة المرارية . - يثبط الإفرازات المعدية .

ويوجد بالإضافة إلي تلك الهرمونات المذكورة في الجدول السابق العديد من الهرمونات الببتيدية التي يتم إنتاجها داخل القناة المعدية المعوية لها تأثيرات بيولوجية محددة مرتبطة بالعمليات الهضمية . ويمكن تلخيص فعل تلك الهرمونات والعوامل المؤثرة عليها وأماكن إنتاجها في الجدول التالي :

الهرمون	العامل المنبه لإفرازه	أماكن إفرازه	تأثيراته
Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP)	جلوكوز الفم والأحماض الأمينية	الغشاء المخاطي للإثني عشر	- يثبط إفراز البيبسين والحمض المعدي . - ينشط إفراز الإنسولين
Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)	العصب الحائر	الغشاء المخاطي لاثني عشر	- تمدد الأوعية الشريانية وإنخفاض الضغط. يزيدتدفق الدم الحشوي منع إفراز الحمض المعدي
Motilin	الوسط القلوي	الغشاء المخاطي لاثني عشر	- ينبه النشاط الحركي للمعدة .
Neurotensin	————	اللفائفي illeum	- يثبط النشاط الحركي للمعدة .
Somatostatin	التنبيه الكهربي للعصب الحائر - الجاسترين	الخلايا العصبية في الأمعاء	- يظهر تأثيرات مثبطة لإفراز للهرمونات الآتية CCK - VIP - GIP - يخفض الإنقباضات المعوية وإنقباضات الحوصلة المرارية وتدفق الصفراء.
Entroglucagon	————	اللفائفي والقولون	- تأثيرات مختلفة علي الخلايا المعوية

توزيع الخلايا المفرزة للهرمونات الهضمية داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي:

تتوزع العديد من الخلايا ذات الإفراز الهرموني خلال الغشاء المخاطي للمعدة والإمعاء الدقيقة والقولون . ولقد أمكن تمييز نوعين من الخلايا الأساسية بالطرق الهستولوجية العادية وبالصبغ بالفضة والكروم وهي :

١) الخلايا القابلة للصبغ بالكروم Entrochromaffin cells (ECC) والتي توجد بشكل خفيف في الطبقة المخاطية للمعدة وبشكل كبير في الأمعاء الدقيقة والغليضة

٢) الخلايا القابلة للصبغ بالفضة (AS) Argophyl cells

ويوجد كلا النوعين من الخلايا المذكورة إما بين قواعد الغدد المعوية المعدية الأخري أو في المسافة الواقعة بين الصفيحة القاعدية (Middle lamina) وتجويف الأمعاء (Lumen) .

غير أنه أصبح من المعتقد نتيجة للحديث من الدراسات ونتيجة للصفات والوظائف الهرمونية المعقدة لتلك الخلايا وجود حوالي ١٤ نوع من الخلايا داخل الجهاز المعدي المعوي البنكرياسي لها القدرة علي الإفراز الهرموني حيث تقوم تلك الخلايا بإفراز هرمونات الـ
Gastrin , Motilin , Secretin , Cholecystokinin / pancreozymin ,Somatostati
GIP , VIP , Enkephalins , Insulin , PP

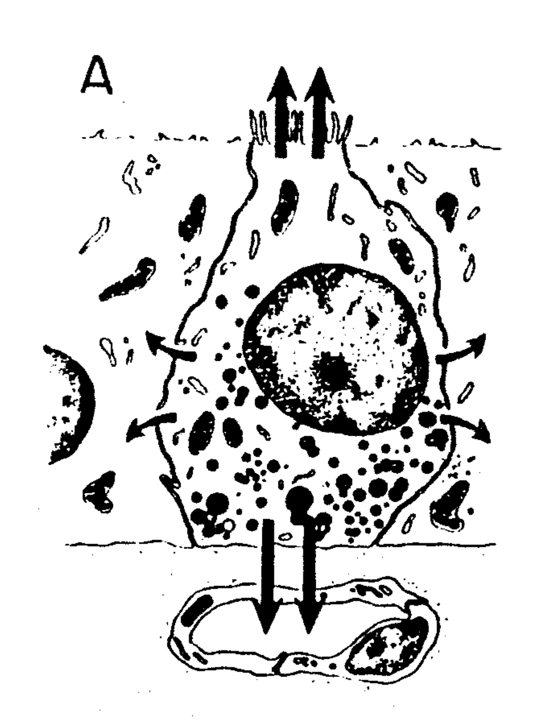
ولتلك الخلايا ـ في كثير من الحالات ـ سطح يحتوي علي أهداب دقيقة مواجهة لفراغ المعدة أو الأمعاء تعطيها القدرة علي الإستجابة للمواد الكيميائية الموجودة في المحتويات المعدية أو المعوية . ويبدو أن لمعظم تلك الخلايا المقدرة علي إنتاج هرمون ببتيدي واحد . إلا أن لها القدرة أيضا علي إفراز أمينات لها وظيفة حيوية (Biogenic amins) مثل الهستامين (Histamine) و ٥ هيدروكسي تربتامين (5-OH-tryptamine) . ويمكن أن ينتقل الهرمونات الببتيدية لتلك الخلايا إلي أماكن تأثيرها (إلي خلاياها المستهدفة their target cells) بإحدي الطرق الثلاثة الآتيـــة :

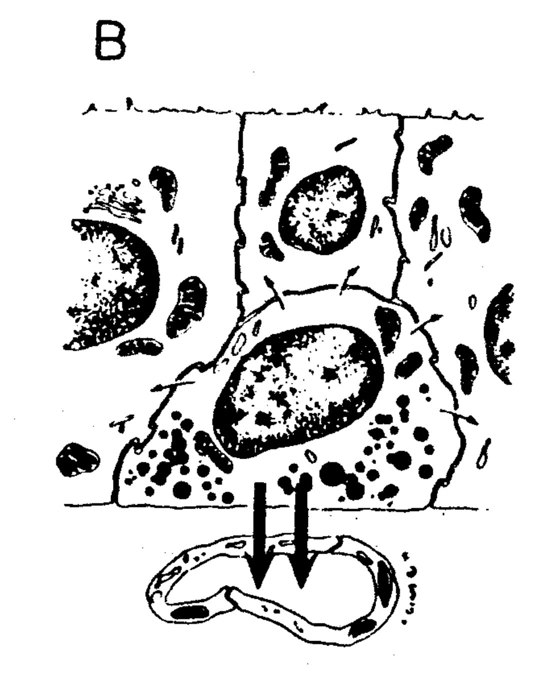
١) بطريقة صمـــــاء أي عن طريق تيار الدم دون وجود قنوات لنقلها .

٢) بالإنتقـال الجانبي Paracrine عن طريق الإنتشار Diffusion من خلال السائل البين خلوي إلي الخلايا المجاورة لها .

٣) بواسطة الإنتقال عن طريق الإفـراز الـخارجي Exocrine لدفع وإفراز المحتوي الهرموني داخل التجويف المجاور للخلايا المفرزة كما هو الحال في المعدة أو الأمعاء .

وعليه ـ فكما هو موضح بالشكل التالي ـ فإن الخلايا الصماء في المعدة أو الأمعاء إما أن تكون مفتوحة ناحية تجويف المعدة أو الأمعاء (الخلية A في الشـكل) أو مقفولـة (الخليـة B في الشكل) . فالخلايـا المقفولـة (مثـل خلايـا البنكريـاس) ليـس لهـا القـدرة علـي صـب محتوياتهـا الهرمونيـة داخـل التجويـف المعـدي أو المعـوي . بـل توجـد بعـض تلـك الخلايـا في الأعصاب والعقد العصبية الموجودة علي جدار المعدة أو الأمعاء مما يتيح لها المقدرة علـي إفـراز هرموناتها كإستجابة لأي تنبيه عصبي .





ولقد أشار Pears ورفاقه أن لكل من الخلايا الصماء والخلايا العصبية ذات القـدرة علي إنتاج الهرمونات الببتيدية نفس الصفات التركيبيـة والكيماويـة الخلويـة (cytochemical) والكيماوية الحيوية (biochemical) وإنها جميعا تنشأ من الإكتودرم العصبي neural ectoderm

التوافق بين إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية :

Coordination of Gastro - Entero - Pancreatic Release :

يبين الجدول التالي تقسيم الخلايا المفرزة للهرمون في الأنسجة المعدية المعوية الكبديـة والتوزيـع التشريحي لها :

Hormone product	Cell designation	Pancreas	Stomach		Small intestine		Large intestine
			Oxyntic, cardial	Antral	Upper	Lower	
5-Hydroxytryptamine	EC	+	+	+	+	+	+
Somatostatin	D	+	+	+	+		
Pancreatic polypeptide	PP	+				+	+
Glucagon	A	+	+				
Insulin	B	+					
Unknown	X		+				
Gastrin	G			+			
Secretin	S				+		
Cholecystokinin	CCK				+		
GIP	K				+		
Neurotensin	N					+	
GLI	L					+	+

وكما هو واضح من الجدول ـ يمكن إفراز عديد مـن الهرمونـات المعديـة المعويـة مـن الخلايا المنتجة لها كنتيجة لحدوث تنشيط لعملية هضم وإمتصاص المواد الغذائيـة داخـل المعـدة والإثني عشر . وعليه فتعتبر المعدة كمركز رئيسي لتنظيم توافق عمليات الهضم .

وعليه فيمكن إفتراض أن مجرد تناول الغذاء هو إشارة البدء في إفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية . فيؤدي تناول المواد الكربوهيدراتية إلي إفراز الـ(GIP) إختصارا للإسم Gastric Inhibitory Polypeptide والإنتروجلوكاجون (Entroglucagon) بينما ينبه تناول المواد الدهنية إفراز الـ (CCK) والـ (GIP) والنيوروتنسين (Neurotensin) وربما الموتيلين (Motilin) . ويعتقد أنه ليس للإمتصاص الخلوي لنواتج الهضم أي دور في تنبيه الإفراز الهرموني طالما يحدث هذا التنبيه خلال ١٥ دقيقة من تناول الغذاء . ولقد أدي ذلك إلي الإعتقاد بأنه قد يكون للهرمونات المعدية أو لعوامل إفرازها تأثير كإشارة منظمة لإفراز الهرمونات من خلال المعي الصائم (Jejunum) أو اللفائفي (Ileal) وكذلك البنكرياس . وهو ما تؤكده نتائج البحوث الأخيرة من إمكان عزل بروتين مفرز للجاسترين Gastertin - releasing protein من الجزء القاعدي للمعدة .

وقد يكون لإفراز الهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية دور مشارك في نقل الإشارات العصبية من المخ إلي الأمعاء . فمن المعروف أنه يمكن إفراز ببتيدات المخ مثل السوماتوستاتين (Somatostatin) (١٤ حمض أميني) والنيوروتنسين (Neurotensin) (١٣ حمض أميني) من الخلايا الموجودة في المعدة والأمعاء . كما أمكن إثبات وجود هرمون الـ (CCK) في المخ والذي يعتقد أن له دور في تنظيم وزن الجسم والشعور بالشبع أو الإمتلاء (Satiety).

التركيب الكيميائي والتخليق الحيوي للهرمونات المعدية المعوية :

كما سبق أن نوهنا ـ فإن كل الهرمونات المعدية المعوية هي في طبيعتها الكيميائية عبارة عن مركبات عديدة الببتيد . وينتج كل واحد منها من خلية صماء معينة . وتنتشر كل تلك الخلايا في المعدة والأمعاد الدقيقة والغليظة . ولقد أمكن إكتشاف تلك الهرمونات أثناء البحث عن العوامل الفسيولوجية المنظمة لإفراز ونشاط القناة الهضمية .

ولقد أمكن إيجاد ثلاثة هرمونات معدية معوية مميزة ـ حتي عام ١٩٩٥ - هي :

الجاسترين (Gastrin) والسكرتين (Secretin) والكوليسستوكينين ـ بنكريوزيمين Cholicystokinin - pancreozymin (CCK - PZ) بالإضافة إلي عدد كبير من المواد الببتيدية الأخري والتي أمكن عزلها من القناة المعدية المعوية . كما أمكن عزل بعض منها مثل البومبسين (Bombesin) والسيريولين (Cerulein) من حلد بعض البرمائيات . ولقد أصبح من الثابت الآن نتيجة للمقارنة بين الأنشطة البيولوجية والتناظر في تتابع الأحماض الأمينية لتلك الهرمونات وجود مساحة عريضة من التداخل بين الهرمونات المعدية المعوية .

التركيب الكيميائي للهرمونات المعدية المعوية :

١) الجاسترين Gastrin :

لقد تمكن جريجوري وآخر (Gregory and Tracey) عام ١٩٦٤ من عزل وتنقية نوعين من الجاسترين (Gastrin II) and (Gastrin I) من الجيب المعدي المخاطي في الضفدعة (antrum of frog gastric mucosa) وبلغ وزنه الجزيئي ٢١٠٠ . وكلتا الصورتين من الجاسترين عبارة عن عديد الببتيد مكون من ١٧ حمضا أمينيا في سلسلة واحدة مستقيمة . ويختلف الـ (Gastrin II) عن الـ (Gastrin I) في أحتوائه علي كبريتات كحولي علي الحمض الأميني التيروزين عند الموضع ١٢ في السلسلة . ولقد أمكن عزل الجاسترين من الكلاب والقطط والبقر والأغنام والإنسان وصنف علي أنه ببتيد يحتوي علي ١٧ حمضا أمينيا يختلف فيما بين تلك الأجناس في ١ : ٢ من الأحماض الأمينية عند المواقع ٥ و ٨ و ١٠ علي السلسلة الببتيدية . ويتطلب حدوث الإستبدالات تغيير قاعدة نتروجينية مفردة في الشفرة الوراثية الثلاثية لكل إستبدال .

وكما هو الحال في العديد من الهرمونات الببتيدية فإنه أمكن تعيين العديد من أجناس الجاسترين المختلفة في تكوينها الكيميائي في الدم بالإستعانة بتقديرات المناعة الإشعاعية (RIA)لعينات من السيرم ويمكن تلخيص صفاتها البيوكيميائيةفي الجدول التالي :

الأجناس الجزيئيـــة	الوزن الجزيئـــي	عدد الأحماض الأمينيـــة	نسبته في بلازما الدم (صائم)	فاعليته النسبية داخل الجسم	فترة نصف العمر بالدقيقة
Big Big	١٠ر٠٠٠	٨٣	٧٥	—	٩٠
Big	٣ر٩٠٠	٣٤	١٥	١٠ : ٢٠	١٦
Little	٢ر١٠٠	١٧	١٠	٨٠ : ٩٠	٣
Mini	١ر٧٠٠	١٤	١	—	٢

ولم يتم تحديد الأهمية الفسيولوجية لتلك الأجناس المختلفة من ببتيـدات الجاسـترين . والـ Big Gastrin هو السائد في الدم بينما يسود النوع الـ Little المحتوي علـي ١٧ حمـض أميني في الطبقة المخاطية لمنطقة البواب في المعدة . ويعتقد أنه العامل المسئول عـن تنبيـه الخلايـا المجاورة لإفراز حمض الإيدروكلوريك المعدي .

وتعتـبر النهاية الكربوكسـيلية (C) المكـــونة مـــن الببتـــيد الربـــاعي H2N - Trp - Met - Asp - Phe - CONH2 هـو الجزء الصغير ذو المقـدرة علي إكسـاب الجاسترين معظم تأثيراته البيولوجية . ويؤدي إزالـة هـذا الجـزء إلي إبطـال تأثـيرة البيولوجـي . وتتماثل النهاية الكربوكسيلية (C) للجاسترين المكونة من الببتيد الخماسي مع نظيره الموجود في هرمون الـ (CCK - PZ) .

ولقد تم أخيرا تحديد التتابع الجيني للجاسترين . ويمثل الجاسترين من النوع الـ Big - علي ما يبدو - مركب طليعي للجاسترين (Progastrin) ويذكرنا هـذا بميكانيكيـة التخليـق الحيوي وإفـراز الهرمونـات الببتيديـة الأخـري مثـل طليـع الإنسـولين (Proinsulin) وطليـع الجلوكـاجون (Proglucagon) وطليـع الجاردرقيـة (Proparathyroid) وطليـع الأوبيـوم لانوكورتين (Proopiom - lanocortin) .

وفيما يلي نسوق تتابع الأحماض الأمينية للجاسترين الذي تم عزله في الإنسان وأجناس أخري:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Gastrin-34	Pyroglu	Leu	Gly	Pro	Gln	Gly	His	Pro	Ser	Leu	Val	Ala	Asp	Pro	Ser	Lys	
Man (MW 3839)	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
	Lys	Gln	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp
Gastrin-17-I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Man (MW 2096)	Pyroglu	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
Gastrin-17-II Man (MW 2176)	Pyroglu	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
												SO_3H					
Gastrin-17 Hog	Pyroglu	Gly	Pro	Trp	Met	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
												SO_3H					
Gastrin-17 Dog	Pyroglu	Gly	Pro	Trp	Met	Glu	Glu	Ala	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
Gastrin-17 Cow and sheep	Pyroglu	Gly	Pro	Trp	Val	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
Gastrin-17 Cat	Pyroglu	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
Gastrin-13-I Man				Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$
Pentapeptide											t-Boc-B		Ala	Trp	Met	Asp	$Phe-NH_2$

Gastrin-34, position 34: $Phe-NH_2$

ويتكرر تتابع الليسين(lys - lys) في تركيب الـ Big جاسترين في المواقع ١٨ و ١٩ ويمثل تكرار هذا الحمض الأميني إشارة أو مكان حدوث إنشطار لهذا المركب الطليعي في الوقت الذي يتم فيه إفراز الجاسترين . ويعتبر إفراز الجاسترين من الجيوب المعدية من العمليات المعقدة حيث يشمل تكامل تأثير نظامين :

١) تنبيه مباشر لخلايا (G) المفرزة له بواسطة الببتيدات والأحماض الأمينية وعلي الأخص الأحماض الأمينية العطرية (aromatic amino acids) الموجودة في فراغ المعدة والذي قد يضاد تأثيره بخفض درجة الـ (pH) داخل المعدة .

٢) تنبيه عصبي من العصب الحائر وتأثيرات غير كولينية (non cholenergic) أو غير جارسبمثاوية . والتي تشمل الإنتقال البيتا أدرينية (β-adrenergic) والبومبسين (Bombesin) ويمكن تثبيط ذلك بواسطة السوماتوستاتين (Somatostatin)من الخلايا المجاورة .

ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي إفراز الجاسترين :

طريقة التوصيل	عوامل التنبيه	عوامل التثبيط
الفراغ المعدي	الببتيدات ـ الكالسيوم – الأحماض الأمينية	الحموضة (pH أقل من ٣)
الإفراز الجانبي	Bombesin	Somatostatin
عصبي	β - adrenergic - Cholenergic	---
الدورة الدموية	إيبنفرين	Somatostatin - Secretin - GIP - Calcitonin - Glucagon

ولقد تم عزل ببتيد مفرز للجاسترين ـ سمي(Gastrin - Releasing Peptide (GRP ـ من معدة

الخنزير ـ لم يمكن حتي الآن معرفة دوره الفسيولوجي ـ يتكون من ٢٧ حمض أميني في سلسلة ببتيدية مستقيمةيتشابه في تركيبه جزيئيا مع البومبسين Bombesin .

٢) السكرتين Secretin :

وهو أول هرمون تم إكتشافه حيث أشار Bayliss وآخر عام ١٩٠٢ إلي وجود مادة في المستخلصات الحامضية للإثني عشر يودي حقنها في الدم إلي زيادة إفراز أيونات البيكربونات والماء من البنكرياس . ولقد تمكن Jarpes وآخر من عزل السكرتين من إثني عشر الخنزير . وتم تحديد تتابع الأحماض الأمينية فيه . ويتكون السكرتين من ٢٧ حمض أميني في سلسلة مستقيمة تحتوي علي أميد (amid) وهو ما يصوره الشكل التالي :

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-
Asp-Ser-Ala-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val

ويتشابه الجزء من تتابع الأحماض الأمينية من ١٤ : ٢٧ في تركيب السكرتين مع مثيله الموجود في جلوكاجون البنكرياس.وعلي العكس مما هو حادث في الـ (CCK - PZ) والجاسترين فإن كل تتابع الأحماض الأمينية الـ ٢٧ المكونة للسكرتين تعتبر لازمة لإظهار تأثيراته البيولوجية

ولا زالت المعلومات المتاحة والتي تشرح الخطوات المختلفة المؤدية إلي إفراز السكرتين من خلايا (S) الموجودة في الطبقة المخاطية للإثني عشر قليلة جدا . غير أن أيونات الإيدروجين تعتبر هي المنبه الوحيد ـ المعروف حتي الآن ـ والمسئول عن إفراز السكرتين من خلايا (S).

ويتم إفراز السكرتين عند درجة pH ٥ر٤ . غير أنه نادرا ما تنخفض درجة ال pH في فراغ الإثني عشر عن ٥ر٤ وعليه فإنه من الصعب تحديد العوامل المنبهة لإفراز السكرتين أو تطوير فهم أهميته الفسيولوجية في الوقت الراهن .

وتبلغ فترة نصف العمر للسكرتين ٣ : ٤ دقائق . وتلعب الكلية ـ علي ما يبدو ـ الدور الرئيسي في تثبيط نشاط السكرتين .

٣) الكوليسستوكينين - بنكريوزيمين :

Cholecystokinin - Pancreozymin (CCK - PZ) :

لقد تم إكتشاف الـ (CCK - PZ) عام ١٩٢٨ بواسطة Ivy وآخر كمـادة تسبب عند إفرازها في الدم تنبيه إنقباض الحوصلة المراريـة . ولقـد بـين Harper وآخـر عـام ١٩٤٤ إحتواء مستخلصات الأنسجة المعوية للخنازير علي مادة منفصلة ومميزة عن السكرتين لها القدرة علي تنبيه الجيوب البنكرياسية علي إفراز أعداد كبيرة من الإنزيمات المحلله للبروتينات ولقد أظهرت نتائج دراسات Jarpes وآخر عام ١٩٦٦ علي أن لتلك المادة صفات تجمع مـا بين كل مـن الـ (CCK) والـ (PZ) . وعليه ورغبـة في الإختصـار ولأنـه قـد تم إكتشـاف الـ (CCK) قبل الـ (PZ) فإنه يشار إليهما معا بالـ (CCK - PZ) وقد يشار إليهما بـ (CCK) فعند ذكرالـ (CCK) فإن المقصود به أنه يشمل خصائص كل من الـ (CCK) والـ (PZ) .

ولقد تم عزل الـ(CCK) من أنسجة الإثني عشـر والمعي الصـائم للخنـازير . حيـث يحتوي علي سلسلة واحدة مستقيمة من ٣٣ حمض أميني (CCK - 33) في تتابع كما يلي :

Tyr-Ile-Gln-Gln-Ala-Arg-Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Val-
Ser-Met-Ile-Lys-Asn-Leu-Gln-Ser-Leu-Asp-Pro-Ser-His-
Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr*-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2

ويوجد شكل تركيبي آخر للـ (CCK) يحتـوي علـي ببتيـد سداسـي إضـافي ليكـون مركـب (CCK - 39) والذي يحتوي علي (Arg - Lys) عند الموضعين ٣٤ ـ ٣٥ مما يعطي إنطباعا في أن يمثل المركب (CCK - 39) مركبا وسطيا ينتج أثنـاء خطـوات التخليـق الحيـوي للـ (CCK - 33) . وأخيرا أمكن تمييز وجود (CCK - 58) تحت بعض الظروف .

وتنحصر كل الأنشطة الفسيولوجية للـ (CCK) في الببتتتيد السبـــاعي المكون من

الأحماض الأمينية من١:٧ حيث أنهاأكثر نشاطا من كل من الـ (CCK-33) أو الـ(CCK- 39) بمرتين إلي ثلاثة مرات .

ويتم تنشيط إفراز الـ (CCK) من الخلايا الصماء للإثني عشر بواسطة الأحماض الدهنية الحرة وليس بواسطة الجلسريدات الثلاثية كما يتم هذا التنشيط بواسطةبعض الأحماض الأمينية وأيونات الإيدروجين . إلا أنه لم يتم حتي الآن الوقوف علي طبيعة حدوث هذا الإفراز

ويتم انشطار كل من الـ (CCK-33) و الـ(CCK- 39) لتكوين الـ (CCK - 12) والذي يتحول ببطء إلي (CCK - 8) . وتبلغ فترة نصف العمر للـ (CCK) أقل من٤:٣ دقائق. ويعتبر إكتشاف الـ (CCK) في الأنسجة الشوكية من الملاحظات الأخاذة . ويمكن أن يعمل الـ (CCK) المخي كناقل عصبي .

بعض الهرمونات المعدية المعوية الأخري :

١) عديد الببتيد المثبط المعدي المعوي :

Gastrointestinal Inhibitory Polypeptide (GIP) :

لقد تم عزل الـ (GIP) من الإثني عشر واللفائفي الصائم للخنزير . وهو عبارة عن عديد ببتيدي مكون من ٤٣ حمض أميني في سلسلة مستقيمة واحدة كما في الشكل التالي :

```
 1                                                14
Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met

 15                                               28
Asp Lys Ile Arg Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala

 29                                                   43
Gln Gln Lys Gly Lys Lys Ser Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
```

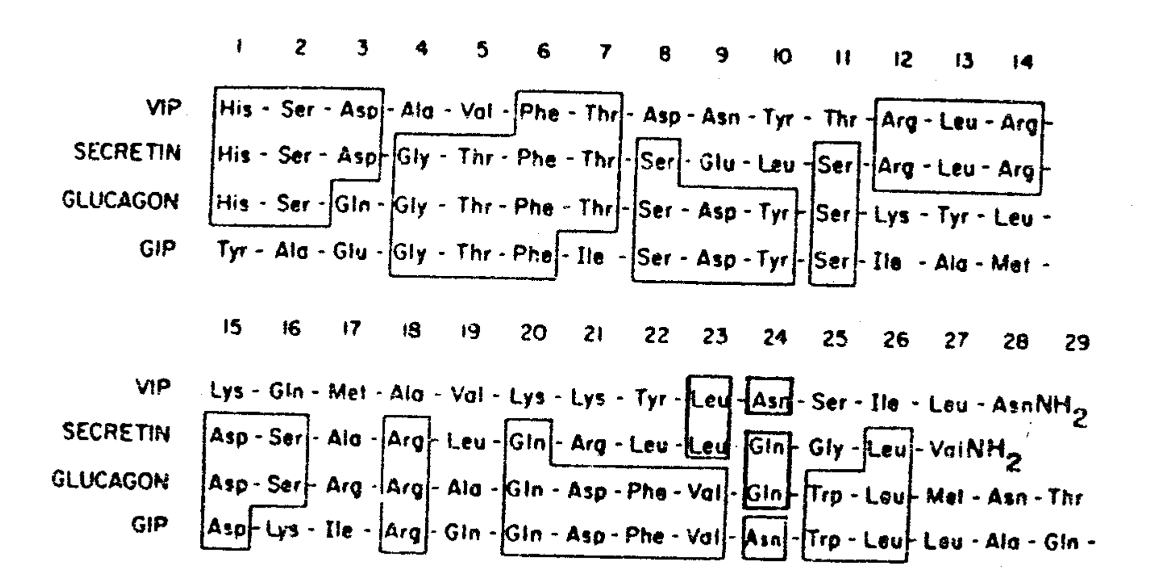
ولقد أمكن تعريف الـ (GIP) كمادة لها القدرة علي تثبيط إفراز البيكربونات والببسين من المعدة بالإضافة إلي تثبيط النشاط الحركي للمعدة . ويعمل الـ (GIP) علي تنبيه إفراز الإنسولين في الفئران والكلاب والإنسان. ويتم تنبيه إفراز الـ (GIP) نتيجة تناول الطعام والجلوكوز بينما

يتم تثبيطه بواسطة كل من الإنسولين والجلوكاجون .

٢) البتيد المعوي المنشط للأوعية الدموية :

Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) :

عرف الـ (VIP) عام ١٩٧٠علي أنه ذو تأثير جانبي يسبب إنبساط الأوعية الدموية . ويتكون من سلسلة مستقيمة من ٢٩ حمض أميني في تتابع يبينه الشكل التالي والذي يبين أيضا مناطق تطابق أو تماثل تتابع الأحماض الأمينية فيه وفي كل من السكرتين والجلوكاجون والـ (GIP):



ويوجد الـ (VIP) بشكل واسع في كل من الجهازين المعوي والعصبي للعديد من الثدييات والحيوانات الدنيئة. وتشمل التأثيرات البيولوجية للـ (VIP) علي ما يأتي :

١) إيقاف إفراز الحمض المعدي .

٢) تنبيه الإفراز المعوي من الماء والأيونات .

٣) تثبيط توارد الدم الحشوي .

٤) تنبيه إنتاج الـ (cAMP) في العديد من الأنسجة .

ويلخص الجدول التالي التأثيرات البيولوجية الأخري للـ (VIP) :

مكان تأثيره	بيان التأثير
الجهاز القلبي الوعائي Cardiovasvular sys.	إنبساط الأوعية الطرفية والحشوية والتاجية والمخية وخارج الجمجمة إنخفاض ضغط الدم – تأثيرات عضلية متوسطة .
الجهاز التنفسي	إنبساط الحويصلات او الشعب التنفسية – زيادة التهوية – تنبيه نشاط إنزيم Adenylate cyclase .
الجهاز الهضمي :	
البلعوم	إنبساط العضلة العاصرة السفلي
المعدة	إنبساط العضلات الناعمة في القاع – وقف إفراز البيسين والحمض المعدي .
البنكرياس والكبد	تنبيه إفراز الماء والبيكربونات (مشابه لفعل السكرتين) – زيادة تدفق الصفراء .
الحوصلة المرارية	إنبساط العضلات الناعمة ـ تثبيط التأثير المتقبض للـ CCK - PZ
الأمعاء الدقيقة والغليظة	تثبيط الإمتصاص – تنبيه إفراز الماء والأيونات ـ إنبساط العضلات الناعمة للقولون ـ تنبيه نشاط الـ adenylate cyclase .
التمثيل الغذائي	ينبه إنحلال الجليكوجين والليبيدات مع زيادة جلوكوز الدم – زيادة نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase .
الوظائف الصماء	
البنكرياس	إفراز الإنسولين والسوماتوستاتين Somatostatin .
النخامية والهيبوثالاماس	تنبيه إفراز البرولاكتين وهرمون النمو وهرمون الـ LH .
غدة فوق الكلية	يعطي تأثير مشابه للـ ACTH حيث ينبه تخليق الإستيرويدات – يزيد من نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase
الجهاز العصبي	تنبيه إنفعالي لخلايا قشرة المخ والحبل الشوكي ـ يسبب إرتفاع الحرارة – ينبه نشاط إنزيم الـ adenylate cyclase .

ويتم تنبيه الـ VIP بواسطة تنبيه العصب الحائر . ولقد أمكن تحديد مستقبلات الـ VIP في مناطق معينة من القناة المعدية المعوية والمخ .

٣) الموتيـــــلين Motilin :

لقد تم عزل الموتيلين بواسطة Brown ومساعديه عـام ١٩٧٣ . وهـو يتكـون مـن ٢٢ حمض أميني في تتابع يبينه الشكل التالي :

PHE-VAL-PRO-ILE-PHE-THR-TYR-GLY-GLU-LEU-GLN
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

-ARG-MET-GLU-GLU-LYS-GLU-ARG-ASN-LYS-GLY-GLN
12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22

ويختلف تتابع الأحماض الأمينيـة في الموتيلـين كليـة عـن تتابعهـا في بـاقي الهرمونـات المعدية المعوية المعروفة . ويعتقد أن للموتيلين دور في تنظيم حركة الأمعاء الدقيقة أثنـاء الصيـام . ويتم إفرازه من الخلايا الصماء (EC) الموجودة بالإثني عشـر بطريقـة دوريـة كـل ١٢ سـاعة تقريبا. ولا تتزامن أو ترتبط تأثيرات الموتيلين بتناول الغـذاء بـل ترتبـط بالصيـام . ويعتقـد أن الموتيلين يزيد من حركة الغذاء المهضوم إستعدادا لتناول الغذاء التالي . ولا يـزال دور الموتيلـين الفسيولوجي غير واضح حتي الآن .

٤) عديد الببتيد البنكرياسي Pancreatic Polypeptide (PP) :

يتكون الـ (PP) من ٣٦ حمض أميني . ويـبـدو أنـه ينبـه الإفـراز المعـدي مـن حمـض الأيدروكلوريك وإنزيم البيسين . كما يعمل أيضا كعامل إمتلاء . ويفرز الـ (PP) بعـد تنـاول غـذاء بروتينيا . وتنتشـر الخلايـا المفـرزة لـه بـتركيزات منخفضـة خـلال الإثـني عشـر وجـزر لانجرهانز بالبنكرياس . وقد سبق لنا بيان تتابع الأحماض الأمينية في جزيئ الــ (PP) للأبقـار والإنسان والأغنام والخنازير والدواجن عند كلامنا عن البنكرياس

وعلي الرغم من وحود عوامل كثيرة منبهة لإفـراز ال (PP) وإحتفاظـه بـتركيزات عالية في البلازما طـوال الفـترة الـتي تلـي تنـاول الغـذاء إلا أن المعلومـات الـتي تتعلـق بتأثيراتـه البيولوجية لا زالت قليلة وغير واضحة حتي الآن .

٥) الإنتروجلوكاجـــون أو جلوكاجون الأمعاء Entroglucagon :

وهو مركب بروتيني يمكن إستخلاصه من القناة المعدية المعويـة . وهـو يظهـر نشـاط مناعي معاكس للإجسام المضـادة المحضـرة ضـد الجلوكـاجون البنكرياسـي النقـي . ويـبدو أن لجلوكـاجون الأمعـــاء وزن جزيئـــي أكـــبر مـــن جلوكـــاجون البنكريـــاس . ولا زال الـــدور الفسيولوجي لجلوكاجون الأمعاء (الإنتروجلوكاجون) غير معلوم حتي الآن .

البيتيدات المستخرجة من جلد البرمائيات والتي لها تأثيرات الهرمونات المعدية المعوية :

يحتوي جلد البرمائيات علي أربعة أقسام من البيتيدات النشطة بيولوجيا هي :

1) Bombesin - like peptide
2) Physaelamin - like peptide
3) Coerulein - like peptide
4) Brodykinin - like peptide

ولقد درس قسم الـ Bombesin - like peptide بطريقة مكثفة منذ إكتشاف تأثيراتها الفعالة علي القناة المعدية المعوية . وهي عبارة عن ببتيدات تحتوي علي ١٤ حمضا أمينيا توجد في جلد جنسين من الضفادع وهما **Bombina bombina and Bombina variegata** بتركيز يبلغ ٢٠٠ : ٧٠٠ ميكروجرام / جرام وزن رطب ويمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية فيها .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bombesin	Pyroglu	Glu	Arg	Leu	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met-NH_2
Alytesin	Pyroglu	Gly	Arg	Leu	Gly	Thr	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Leu	Met-NH_2
Ranatensin				Pyroglu	Val	Pro	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met-NH_2
Litorin						Pyroglu	Gln	Trp	Ala	Val	Gly	His	Phe	Met-NH_2

ويشبه Alytensin , ranatensin and litorin من الناحية التركيبية الـ Bombisin وهي جميعا توجد في جلد الضفادع أيضا .

وتتلخص التأثيرات البيولوجية للـ Bombisin في تنبيه إفراز الجاسترين والحمض المعدي كما يسبب إنقباض الحويصلة المرارية بالإضافة إلي تأثيراته خارج القناة المعدية المعوية والتي تشمل رفع ضغط الدم نتيجة إنقباض عضلات الأوعية الدموية . وإنقباض العضلات الناعمة . وتأثيرات مانعة لإدرار البول (Antiduiretic) .

وهناك قسم آخر من الببتيدات المستخرجة من جلد الضفادع تشمل الـ Coerulein وهو ببتيد مكون من ١٠ أحماض أمينية والـ Phyllcaerulein وهو ببتيد مكون من ٩ أحماض أمينية وكلاهما تم إستخراجه من ضفادع الأشجار الإسترالية Hyla caerulea وللـ Caurulein تأثيرات مشابهة للـ (CCK) حيث أن لها فاعلية في تنبيه إنقباض الحويصلة المرارية

بيتيدات المخ والقناة الهضمية Brain - Gut peptides :

١) النيوروتنسين Neurotensin :

لقد أمكن عزل وتحديد تتابع الأحماض الأمينية في تركيب النيوروتنسين Neurotensin المستخرج من هيبوثالاماس الأبقار وأمعاء الإنسان وكلها مكونة من ١٣ حمض أميني بتتابع كما هو مبين فيما يأتي :

H_2N-Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-
-Pro-Tyr-Ile-Leu-COOH

وتتعدد تأثيرات النيوروتنسين حيث تشمل :

١) إنبساط الأوعية الدموية وخفض ضغط الدم .

٢) إنقباض قاع المعدة (Fundus) واللفائفي . وإنبساط الإثني عشر . وزيادة إفراز الجاسترين.

٣) زيادة إفراز الإنسولين والجلوكاجون من البنكرياس .

٤) إنخفاض درجة حرارة الجسم وزيادة إفراز هرمونات Prlactin , GH , FSH , LH, ACTH

إلا أن ميكانيكية تأثيرات النيوروتنسين غير معروفة حتي الآن . وتبلغ فترة نصف العمر له حوالي دقيقة واحدة .

٢) السوماتوستاتين Somatostatin :

وهو ببتيد مكون من ١٤ حمض أميني بتتابع سبق أن بيناه عند الكلام عن هرمون النمو . وتتوزع الخلايا الصماء التي تفرز السوماتوستاتين بشكل واسع في المعدة والأمعاء . ويتم إفرازه من النهايات العصبية في المعدة والأمعاء . ويحدث هذا الببتيد معظم تأثيراته علي الخلايا المجاورة لأماكن إفرازها حيث يقوم بتثبيط كل من VIP , GIP , CCK بالإضافة الي السكرتين Secretin . كما يعمل علي خفض الإنقباضات المعوية . وتبلغ فترة نصف العمر له حوالي ١ : ٣ دقائق .

التأثيرات البيولوجية والجزيئية للهرمونات المعدية المعوية :

اولا : الإفراز المعـــــدي :

تفرز الخلايا الجدارية للمعدة محلول يحتوي علي ١ر مول من حمض الأيدروكلوريك و ٧ مللمول من كلوريد البوتاسيوم وآثار من إلكتروليتات أخري . ويبلغ تركيز أيونات الإيدروجين مليون مرة أعلي من تركيزه في بلازما الدم . ويتأثر إفراز الخلايا الجدارية للمعدة لحمض الأيدروكلوريك بمؤثرات صماء (الجاسترين) وأخري صماء عصبية (الأستيتيل كولين) ومؤثرات إفرازية جانبية (الهستامين) . كما تعمل زيادة تركيز الكالسيوم في السائل الخلوي من إفراز حمض الإيدروكلوريك . ويمكن إبطال تأثيرات الأستيتيل كولين بواسطة المواد المضادة للكولين مثل الأتروبين atropine كما يمكن إبطال مفعول الهستامين بواسطة الـ Cimetidin وهي مادة مضادة لمستقبلات الإيدروجين .

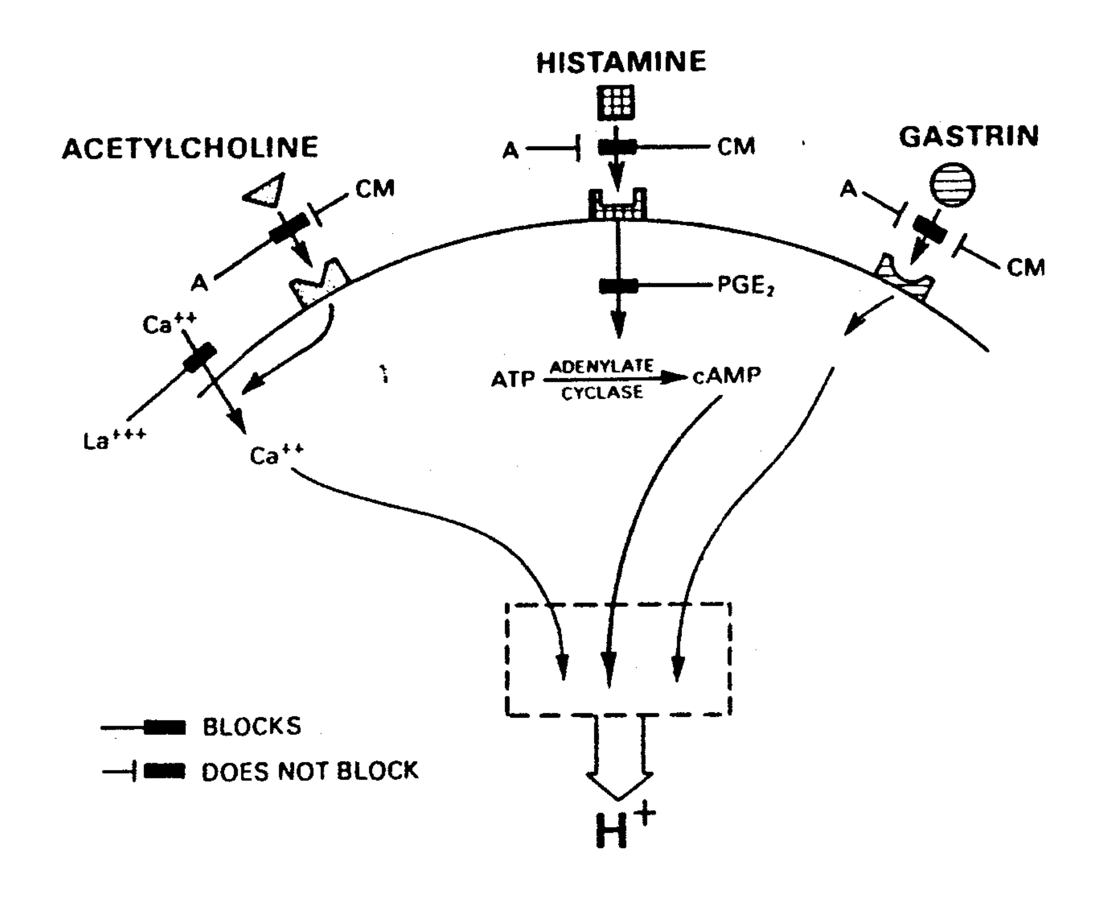
ويعتبر الببسين الإنزيم الأساسي المحلل للبروتين في إفرازات المعدة . ويخزن الببسين

علي صورة غير نشطة (بيسينوجين Pepsinogen) في الحبيبات الإفرازية للخلايا الرئيسية المفرزة للحمض (Oxyntic) الموجودة في الطبقة المخاطية للمعدة . وتوجد كميات قليلة من البيسينوجين في خلايا الفؤاد والبواب والطبقة المخاطية للإثني عشر . ولم يعرف حتي الآن أي تفاصيل لشرح طريقة إفراز البيسينوجين . غير أنه يعتقد تشابه عملية إفرازه مع طريقة إفراز طلائع إنزيمات التربسينوجين (Trypsinogen) والكيموتربسينوجين (Chemotrypsinogen) والتي تفرزها خلايا الإفراز الداخلي للبنكرياس .

وينبه إفراز البيسينوجين بشدة بواسطة الجاسترين والببتيدات المرتبطة وكذا التنبيهات الكولينية للعصب الحائر والتي قد يحدثها تناول الغذاء . كما يعتبر السكرتين (Secretin) من المنبهات القوية لإفراز البيسينوجين . وسرعان ما يتحول البيسينوجين – في وجود الحمض المعدي – أتوماتيكيا إلي الصورة النشطة (البيسين) نتيجة لحدوث إنشطار في سلسلته مكونا ببتيد مكون من ٤٢ حمضا أمينيا . والبيسينات (pepsins) نشطة عند pH أقل من ٥ر٣ .

ومن المعروف أن للخلايا الجدارية في المعدة (Stomac parietal cells) مستقبلات منفصلة للجاسترين (Gastrin) والهستامين (Histamin) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) وتنحصر تأثيرات الهستامين وحده دون الجاسترين والأسيتيل كولين علي تكوين رسالة ثانوية وهي الـ (cAMP) بينما ينحصر تأثير الأسيتيل كولين علي زيادة معدل دخول أيونات الكالسيوم خلال غشاء الخلايا الطلائية .

ويمثل الشكل التالي المنبهات الإفرازية الهرمونية علي الخلايا الجدارية للمعدة (Stomac parietal cells) . والذي يمثل الطريقة المفترضة لتأثيرات المنبهات الهرمونية علي تلك الخلايا المعدية . ويبين الشكل مستقبلات الجاسترين (Gastrin) والهستامين (Histamin) والأسيتيل كولين (Acetylcholine) وكذلك طريقة تأثير المثبطات الـ (Cimetidine CM) والأتروبين (Atropine A) .



ثانيا : الإفرازات البنكرياسية :

يبدأ البنكرياس في إفرازاته الخارجية من الماء والبيكربونات وإنزيماته الهضمية (الأميلاز والتربسينوجين والكيموتربسينوجين والليباز) بعد تناول الغذاء وملازما لظهور الكتلة الغذائية الحمضية المعروفة بإسم الكيموس (Chyme) . وتعتمد هذه الإفرازات البنكرياسية علي الهرمونات المعدية المعوية . ويمكن للتبيهات المناسبة للأعصاب السمبثاوية أوالجارسمبثاوية (Cholenergic or peptidergic nerves) المغذية للبنكرياس أن تنبه إفرازاته الخارجية السابق ذكرها. وتقع إفراز البنكرياس للألكتروليتات والماء من الخلايا القنوية والجيبية المتوسطة تحت

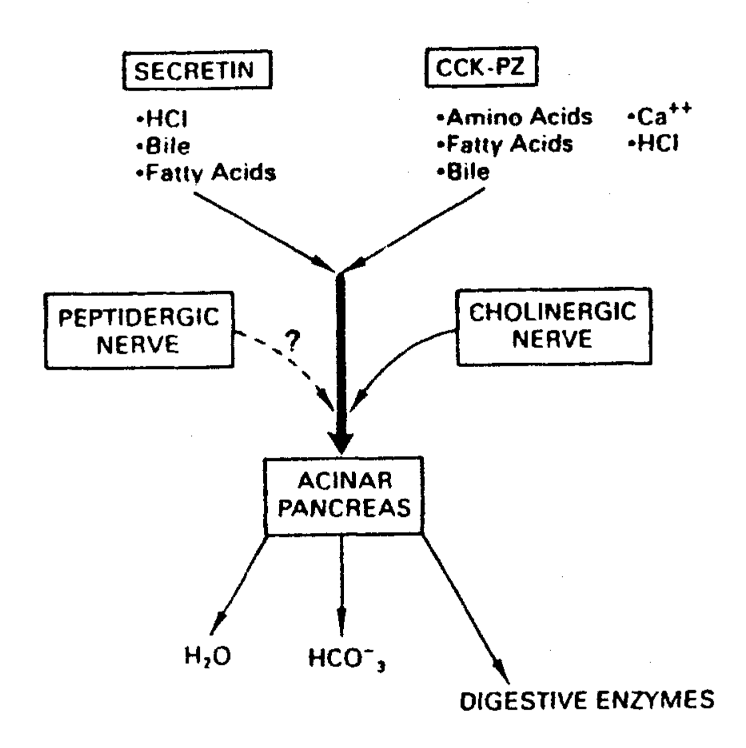
تأثير السكرتين أساسا . ويؤدي السكرتين في الغالب إلي تكوين (cAMP) داخل تلك الخلايا والذي ينشط بدوره عوامل غير معروفة ضرورية لتقليل نفاذية جدر الخلايا الإفرازية لأيونات الصوديوم والأيدروجين . وعليه تحدث زيادة في تبادل أيونات الصوديوم خارج الخلايا بأيونات الإيدروجين داخلها فتؤدي زيادة أيونات الإيدروجين خارج الخلايا إلي خفض موضعي لدرجة الـ pH فيؤدي ذلك إلي زيادة إنتاج ثاني أكسيد الكربون من بيكربونات الدم وينتشر ثاني أكسيد الكربون الناتج داخل الخلايا مكونا مع الماء حمض الكربونيك بمساعدة إنزيم الكربونيك أنهيدراز (Carbonic anhydrase) مما يؤدي إلي إفراز البيكربونات .

ويفرز البنكرياس إنزيماته الهضمية من خلايا الحويصلات البنكرياسية ذات الإفراز الخارجي . تحت تأثير كل من الـ (CCK) والـ (VIP) ويتم تنظيم هذه الهرمونات عن طريقين :

١) تغيرات منتظمة يحدثها كل من الأسيتيل كولين والـ CCK في دورة الـ Phosphatidyl inositol مع إرتفاع مصاحب لأيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلية ويؤدي تنشيط الـ Guanylate cyclase إلي فسفرة بروتينات الغشاء الخلوي .

٢) بتنظيم ال VIP الذي يؤدي إلي تنبيه الـ adenylate cyclase وما يستتبعه من فسفرة الغشاء الخلوي . ويؤدي زيادة معدل فسفرة الغشاء الخلوي إلي إفراز الأميلاز والليباز والكيموتربسينوجين والتربسينوجين المخزن داخل الحبيبات الإفرازية .

ويبين الشكل التالي التأثيرات التنبيهية للجيوب البنكرياسية acinar pancreas ودور كل من السكرتين والأعصاب الكولينية والأدرينية في هذا المجال .



ثالثا : **إفراز الصفراء Biliary secretion :**

يحدث التنظيم الهرموني لإفراز الصفراء بواسطة الـ CCK والسكرتين علـي قنـوات وقنيات الحويصلة الصفراوية . وتفرز مكونات الصفـراء في فـراغ الأمعـاء كإستجابة لتنـاول المواد الدهنية . ويزيد السكرتين تركيز وحجم البيكربونات في الصفراء بطريقة مشابهة لتأثـيره علي خلايا الإفراز الخارجي للبنكرياس . ويتم تنبيه إفراز القنوات الصفراوية للصفراء بواسـطة الثيروكسـين والإنسـولين والجلوكـاجون والفازوبرسـين والكورتـيزول ويتـم تثبيطـه بواسـطة الإستراديول . إلا أن طبيعة هذه التأثيرات غير معروفة حتي الآن .

رابعا : **الإفراز المعـوي :**

تظهر العديد من هرمونات القناة الهضمية والتي تشمل CCK , GIP , VIP والسكرتين بالإضـافة إلي الجلوكاجون والبروستاجـلاندينات من الأنـواع E_1 , E_2 , $E_{2\alpha}$ تأثيراتها

علي الأمعاء الدقيقة والقولون إما عن طريق تثبيط الإمتصاص النشـط للإلكتروليتـات والمـاء أو بتنبيه إفراز الماء والإلكتروليتات . وللبروستاجلاندينات والـ VIP فاعلية في تنبيه نظـام الـ Adenylate cyclase - cAMP حيث يعتقد أن ذلك هو أساس تأثيراتهما علي إفراز كـل مـن الماء والإلكتروليتات . غير أن طبيعة التأثيرات الهرمونية علي خلايا الأمعاء غير معروفة .

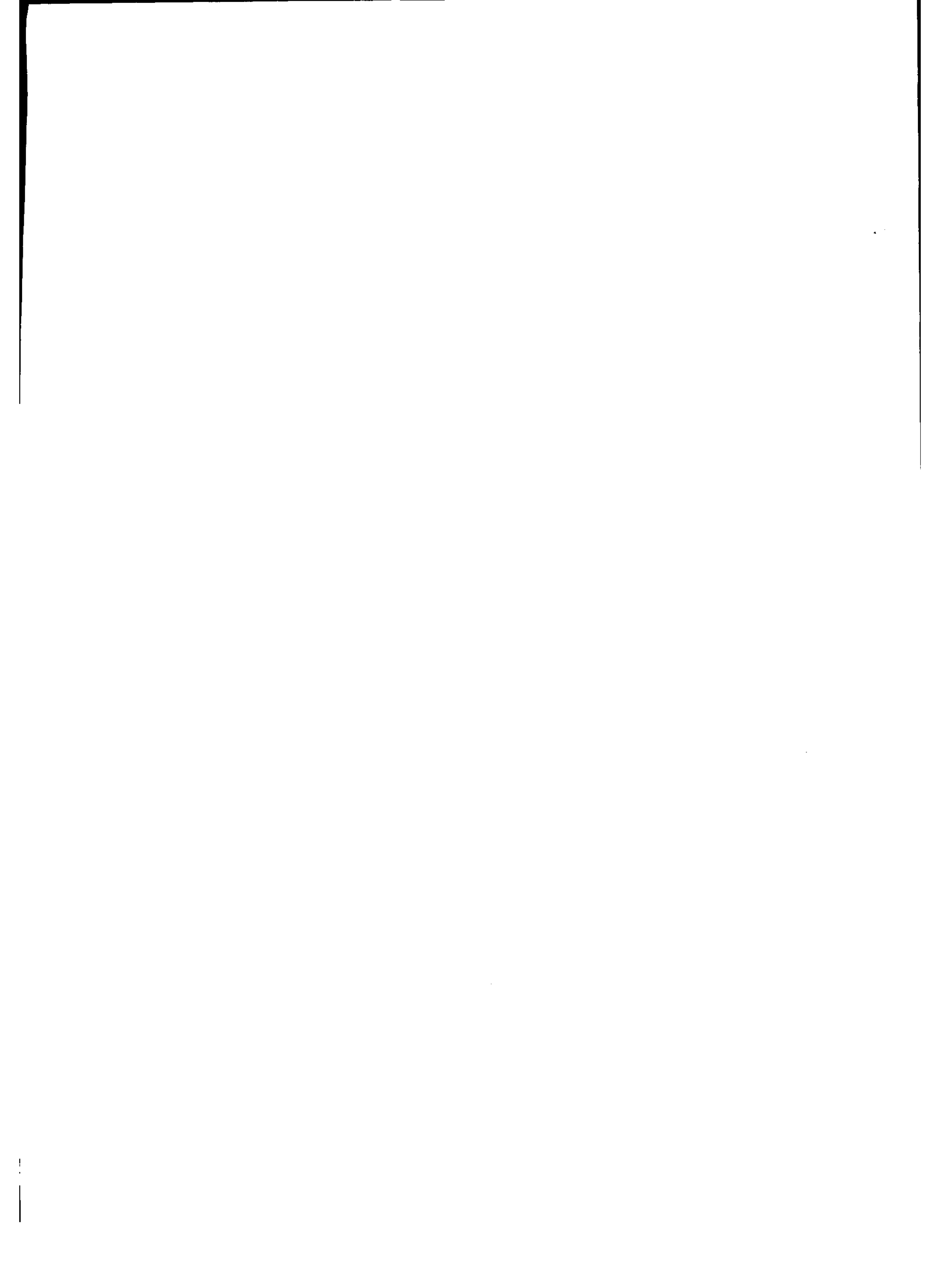
الوظائف الحركية للقناة الهضمية :

Motor Function of the Intestinal Tract :

تلعب الهرمونات المعدية المعوية دورا فسيولوجيا هاما في تنظيم النشاط الحركي للقنـاة المعديـة المعوية . وتشمل هذا تأثيرها علي المعدة - الأمعاء الدقيقـة – القولـون – الحويصلـة المراريـة – والقنوات الصفراوية . وقد يكون لتلك الهرمونات دورا غـير مباشـر (وسـيط عصـي) أو دورا مباشرا (عضلي) علي نشاط العضلات الملساء . ويعتبر الجاسترين والـ CCK والموتيلـين مـن الببتيـدات المنبهـة للنشـاط الحركـي بينمـا يكـون للسـكرتين والـ VIP والجلوكـاجون والإنتروجلوكاجون تأثيرات مثبطة في هذا المجال .

ويظهر الجاسترين تأثيراته جزئيا بطريـق مباشـر عـن طريـق تأثـيره علـي المسـتقبلات الموجودة علـي عضـلات الأمعـاء والمعـدة . وجزئيـا بطريـق غـير مباشـر عـن طريـق الأليـاف السمبثاوية البعد عقدية .وتكون تأثيرات الـ CCK علي إنقباض الحوصلة المراريـة علـي صـورة حدوث إستجابات نتيجة إتصاله بمستقبله . ويتم تفريغ الصفراء نتيجة لمجموعـة مـن الأحـداث المتعاقبة . والتي نذكرها فيما يلي :

١) زيادة توتر جدار الحوصلة المرارية أولا .
٢) حدوث فتح متقطع للعاصرة الموجودة عند الإتصال بين كيس المرارة والقناة المرارية .
٣) إنقباض مرحلي علي طول المحور المشترك لقناة المرارة .
٤) تتابع فتح وقفل العاصرة بين قناة المرارة والإثني عشر تودي إلي دفع المرارة إلي الإثني عشر



الهرمونات الأستيرويدية

Steroid hormones

تركيبها الكيميائي - تخليقها الحيوي - تمثيلها الغذائي

مقــــــدمة :

تتركب كل الأقسام الرئيسية للهرمونات الاستيرويدية من حلقات مندمجة يمكن أن تتحـور نتيجة لإضافة مجاميع وظيفية مختلفة علي نقط محددة من تركيبها الحلقـي بالإضافة إلي وجود بعـض ذرات الكربـون الغير متماثلة asymmetric تـودي إلي حدوث تحورات إستيرية steric modifications وإحتمالات أيزوميرية isomeric possibilities .

ولعل الدارس لهذا الموضوع يدرك أنه من الفطنة أن يفهم أولا الملامح الأساسية للتركيبات الإستيرويدية والعلاقة بينها قبل محاولة تفهم الأنشطة الهرمونية النوعية . وعندئذ يجد أنه من المفيد البدء بتفهم تركيب تلك الهرمونات محل الاهتمام .

ولقد كـان الاستيرون Esterone أول هرمون إستيرويدي تم عزله عام ١٩٢٩ وكان ذلك حتي قبل معرفة وتوضيح التركيب التقليدي لنواة الاستيرويد . وتـوالي عـزل المركبات الإستيرويدية بعد ذلك حتي بلغ عدد المعزول منها حتي الآن ٢٢٥ مركبا يتم تخليقها طبيعيا . وأمكن تمييزها من الناحية الكيميائية . كما أمكن تخليق أعداد لا حصر لها من هـذه الاستيرويدات ومشابهاتها .

وتتبع كل الإستيرويدات قسم من المركبات الكيميائية المعروفة بأسم التربينويدات أو التربينات Terpenoids or Terpins . وتشمل المركبات التربينويدية ذات الاهمية البيولوجية

١) الهرمونات النباتية المعروفة باسم Gibberellic acid and Abscisic acid .

٢) الهرمون الحشري المعروف بأسم Juvenile hormone .

٣) الزيت النباتي Farnesol .

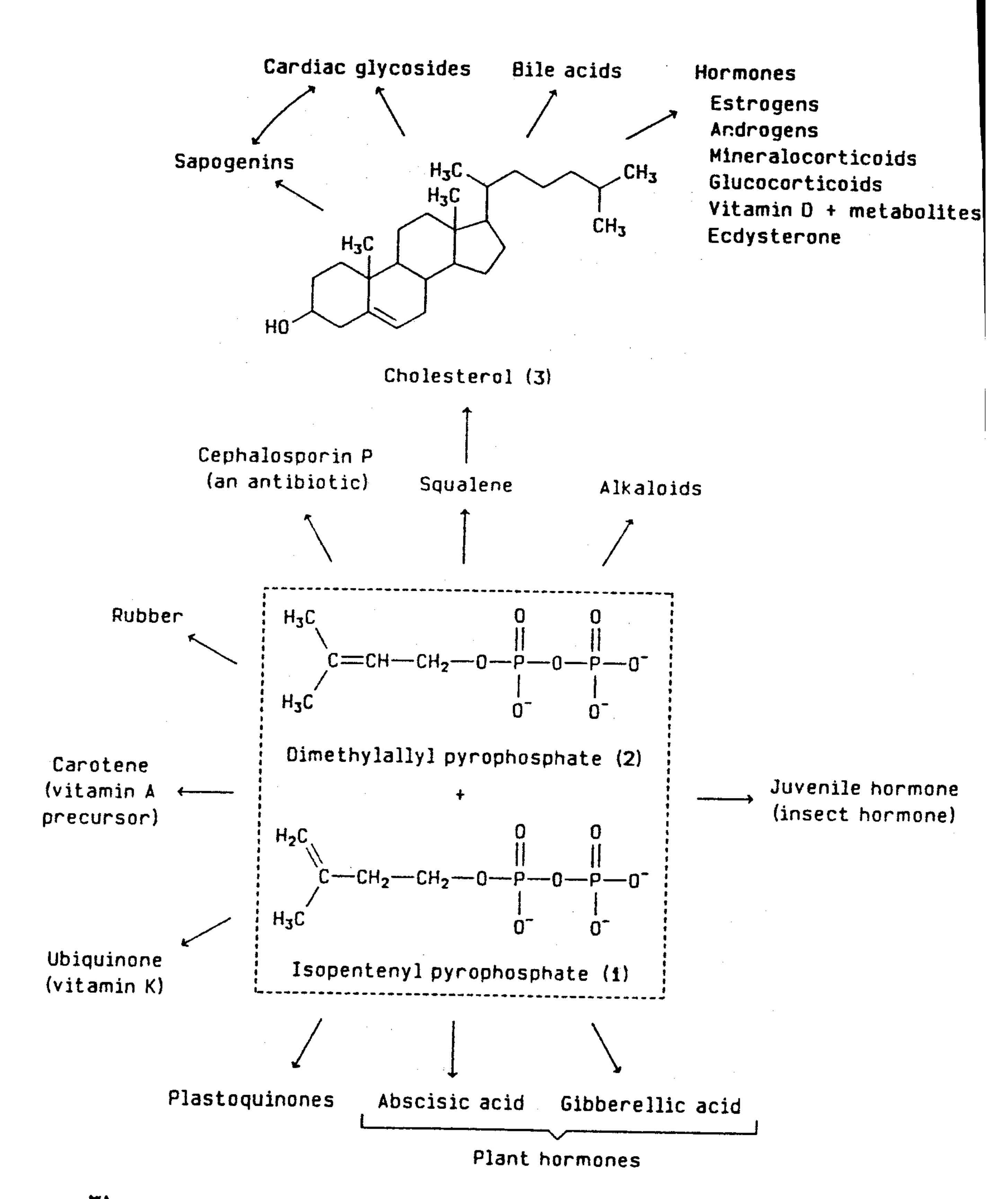
٤) الأيزوبرينويدات Isoprenoids التي تنتجها النباتات والتي تشمل الكاروتين Carotene والأيبيكوينون Ubiquinone (مشابه فيتامين K) والبلاستوكوينونات Plastoquinones المشاركة في عماية التمثيل الضوئي بالإضافة إلي المطاط الطبيعي rubber

ويتم التخليق الحيوي لكل من التربينويدات السابقة الذكر من أثنين الايزوبرين هي طلائع تكوينها وهي :

١) ايزوبنتينيل بيروفوسفات Isopentenyl pyrophosphate

٢) داي ميثايل أليل بيروفوسفات Dimethylallyl pyrophosphate

وفيما يلي شكل يمثل الأيزوبرينويدات التي يمكن أن تتكون من هذين المركبين :


Cardiac glycosides
Bile acids
Hormones
Estrogens
Androgens
Mineralocorticoids
Glucocorticoids
Vitamin D + metabolites
Ecdysterone
Sapogenins
H_3C
CH_3
H_3C
CH_3
H_3C
HO
Cholesterol (3)
Cephalosporin P
(an antibiotic)
Squalene
Alkaloids
Rubber
H_3C
O
O
C=CH—CH_2—O—P—O—P—O^-
H_3C
O^-
O^-
Dimethylallyl pyrophosphate (2)
+
Carotene
(vitamin A
precursor)
Juvenile hormone
(insect hormone)
H_2C
O
O
C—CH_2—CH_2—O—P—O—P—O^-
H_3C
O^-
O^-
Isopentenyl pyrophosphate (1)
Ubiquinone
(vitamin K)
Plastoquinones
Abscisic acid
Gibberellic acid
Plant hormones

التركيب الحلقي الأساسي للأستيرويدات :

Basic ring structure of steroid :

تشتق الاستيرويدات من المركب الحلقي المعروف بإسم الفنترين Phenanthrene الذي يتكون من ثلاثة حلقات سداسية .

Phenanthrene

يضاف إليه حلقة خماسية ويتحول إلي مركب تام التشبع بالإيدروجين يسمي الاستران Strrane أو مركب سيكلوبنتانوبيرهيدروفنترين Cyclopentanoperhydrophenanthrene ذو تركيب يوضحه الشكل التالي :

Cyclopentanoperhydrophenanthrene
(sterane)

ولا تكتب التراكيب الاستيرويدية في العادة وكل ذرات الكربون والهيدروجين موضحة كما هو كائن بالشكل السابق . بل تكتب بإختصار ودون إيضاح أو كتابة ذرات الكربون أو الإيدروجين علي التركيب بل يفترض أن كل ذرات الكربون علي الحلقات السداسية أو الحلقة الخماسية تامة الإختزال أو تامة التشبع إما بذرة الكربون المجاورة أو بذرات إيدروجين تكمل تكافؤ ذرات الكربون علي التركيب الحلقي. كما ترقم ذرات الكربون للأربعة حلقات بالترتيب الموضح بالشكل التالي . ويرمز للحلقات السداسية بالحروف A,B,C بينما يرمز للحلقة الخماسية بالحرف (D).

والشكل التالي يوضح الطريقة المختصرة لكتابة تركيب الأستران Sterane الذي يعتبر أصل التركيب الحلقي للإستيرويدات .

Sterane

أقسام الأستيرويدات

Classes of Steroids

يوجد في أجهزة الحيوانات الثديية العديد من الإستيرويدات يمكن تصنيفها داخل ستة عائلات أو أقسام علي أساس درجة تشابهها من الناحية التركيبية أو البيولوجية (الهرمونية) :

١) الإستروجينات Estrogens أو إستيرويدات الجنس الأنثوية Femal sex steroids .

٢) الأندروجينات Androgens أو إستيرويدات الجنس الذكرية Male sex steroids .

٣) البروجستينات Progestins .

٤) المنيرالوكورتيكويدات Miniralocorticoids .

٥) الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids .

٦) فيتامين (D) ونواتجه التمثيلية الشقيقة Vitamine (D) and its daughter metabolites

بالإضافة إلي أحماض الصفراء Bile acids التي تنتمي إلي الكولستيرول من الناحية التركيبية ولهذا تعتبر القسم السابع في العائلة الإستيرويدية .

وتشتق إستيرويدات كل هذه الأقسام بيولوجيا من الكولستيرول cholesterol .

ويبين الجدول التالي أقسام الأستيرويدات السبعة :

القسم	المركب النشط الأساسي	ذرات الكربون	المركب الحلقي الأساسي
Estrogen	Estradiol	17	Estrane
Androgens	Testosterone	18	Androstane
Progestins	Progesterone	19	Pregnane
Glucocorticoids	Cortisol	19	Pregnane
Miniralocorticoid	Aldosterone	19	Pregnane
Vit. D steroids	1,25 dihydroxy Vit D3	27	Cholestane
Bile acids	Cholic acid	24	Cholane

ويعتبر الكولستان Cholestane المركب الحلقي الأبوي للكولستيرول Cholesterol وهو مركب حلقي تام التشبع . ويختلف الكولستان الذي يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون عن الاستران الذي يحتوي علي ١٨ذرة كربون في إحتوائه علي سلسلة جانبية مكونة من ٨ ذرات كربون علي ذرة الكربون رقم ١٧ في الحلقة الخماسية (D) وعلي مجموعة من الميثايل (CH3) عند الزاوية الناتجة من إتصال الحلقة (A) مع الحلقة (B) أي علي ذرة الكربون رقم ١٠. ويعتبر الكولستان التركيب الأبوي الحلقي الأساسي للستة أقسام من الإستيرويدات في الثدييات بالإضافة إلي أملاح الصفراء وسنورد في الصفحة التالية شكلا يبين العلاقات التركيبية بين الكولستان والستة أقسام من الأستيرويدات بالإضافة إلي أحماض الصفراء . ومن هذا الشكل يتضح لنا أن التراكيب الحلقية التامة التشبع وهي البرجنان والأندروستان والإستران والكولان Pregnane , Androstane, Estran and Cholane بالإضافة إلي الكولستيرول Cholesterol(وهو مركب غير مشبع من الكولان يحتوي علي رابطة زوجية بين ذرتي الكربون رقم (٥) و (٦) ومجموعة أيدروكسيل (كحولية) علي الذرة رقم (٣)) تعتبر تلك المركبات جميعها المركبات الحلقية الأبوية للسبعة مجاميع من الإستيرويدات وكلها مشتقة من المركب الأساسي الكولستان Cholestane . وتستعمل هذه المركبات الحلقية الأبوية كأساس عند وضع الإسم العلمي الرسمي لأي إستيرويد كما سنوضحه فيما بعد .

هذا وسنتناول فيما بعد طريقة التخليق الطبيعي لكل قسم من أقسام الإستيرويدات علي حده . أما تأثيراتهما البيوكيميائية والهرمونية فسيتم مناقشتها عند الكلام عن هرمونات قشرة غدة فوق الكلية والهرمونات الجنسية وعند الكلام عن مشتقات فيتامين (D3) في فصول منفصلة من هذا الكتاب .

Cholestane (C-27)

5α-Pregnane (C-20)

5α-Androstane (C-19)

5α-Estrane (C-18)

Cholesterol (C-27)

Cholane (C-24)

Progestins

Glucocorticoids

Mineralocorticoids

Androgens

Estrogens

Vitamin D

Bile acids

Progesterone

Cortisol

Aldosterone

Testosterone

Estradiol

1,25-Dihydroxyvitamin D_3

Cholic acid

التحورات التركيبية في الحلقات الأساسية للمركبات الأستيرويدية

تتعرض التراكيب الحلقية للمركبات الإستيرويدية الأبوية السابق الإشارة إليها إلي نظام واسع من التحورات نتيجة إضافة إما مجموعة إيدروكسيل hydroxyl أو كاربونيل C Carbonyl أو نتيجة لوجود نوع أو قدر من عدم التشبع (وجود روابط ثنائية أو ثلاثية) أو نتيجة لإستبدال أي ذرة كربون علي التركيب الحلقي بذرة أخري كالنيتروجين أو الكبريت . كما قد تستبدل بعض مجاميع الإيدروكسيل للإستيرويدات بمجاميع هالوجين أو سلفوهيدريل Sulfhydryl أو مجموعات أمينية . كما قد تتمدد أي حلقة داخل التركيب أو تنكمش نتيجة لإضافة أو إزالة ذرات كربون .

وتبعا لطبيعة وتعدد حدوث هذه التحورات تم التعارف بين الأوساط العلمية المختلفة علي وضع تسمية علمية رسمية للمركب الأستيرويدي مشتق من طبيعة تركيبة الكيميائي بحيث يوخذ المركب الحلقي الأساسي كأساس لهذه التسمية ويضاف إليه مقاطع مختلفة تصف نوع وطبيعة أي تحور يكون قد حدث في المركب الأساسي ومكان حدوثه (أي علي أي ذرة كربون وفي أي موضع أهو في الموضع الفا أم في الموضع بيتا) .

ويلخص الجدوول التالي الأسس المتفق عليها والتي يبني علي أساسها تسمية المركب الإستيرويدي إما بإضافة بادئة Prefix في بداية أو لاحقة Suffix في نهاية إسم المركب الأساسي تبين نوع التحور الحادث في هذا المركب . ويمكن إضافة أي عدد من المقاطع في أول الإسم مقرونه برقم ذرة الكربون الحادث فيها التحور حيث تصف هذه الإضافات التحور الحادث ويختصر عملية تمييز الحمض - اللاكتات - الأستر - الألدهيد - الكيتون - الكحول - الأمين - والاثير . إلا أنه لا يجوز إضافة أكثر من لاحقة واحدة في نهاية الإسم

Modification	Prefix	Suffix
Hydroxyl group (—HO)	Hydroxy	-ol
Hydroxyl above plane of ring	β-OH	—
Hydroxyl below plane of ring	α-OH	—
Keto or carbonyl group (C=O)	Oxo-	-one
Aldehyde (—CHO)	—	-al
Carboxylic acid (COOH)	Carboxy	-oic acid
Double bond (—C=C—)		-ene
Triple bond (—C≡C—)	—	-yne
Saturated ring system	—	-ane
One less carbon atom	-Nor	—
One additional carbon atom	-Homo	—
One additional oxygenation	-Oxo	—
One less oxygen atom	-Deoxy	—
Two additional hydrogen atoms	-Dihydro	
Two less hydrogen atoms	-Dehydro-	—
Two groups on same sides of plane	Cis	—
Two groups on opposite sides of plane	Trans	—
Other ring forms (rings A and B trans, as in allopregnane)	Allo	
Opening of a ring (as in vitamin D)	Seco-	—
Conversion at a numbered carbon from conventional orientation (as in epicholesterol or 3α-cholesterol)	-Epi	—

ونورد في الجدول التالي بيان بالأسماء الشائعة أو البسيطة Trivial name لعشرين مركبا إستيرويديا ما بين هرمون وغيره نراها أكثر أهمية في مجالنا هذا . ووضعنا قرين كل إسم منها التسمية العلمية المنهاجية Systemic name له والمبني علي الأساس الذي سبق لنا توضيحه وبيانه في الجدول السابق . ويعتبر هذا الإسم الرسمي الذي إستخدمت الأوساط العلمية في وضعه القواعد الأساسية لتسمية الاستيرويدات التي وضعها الإتحاد الدولي للكيمياء البحتة والتطبيقية International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) والمنشور في العدد العاشر من مجلة البيوكيمياء Biochemistry صفحات ٤٩٩٤ ـ٤٩٩٥ عام ١٩٧١ .

Trivial name	Systematic name
Aldosterone	18,11-Hemiacetal of 11β,21-dihydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-ene-18-al
Androstenedione	Androst-4-ene-3,17-dione
Androsterone	3α-Hydroxy-5α-androstan-17-one
Cholecalciferol (vitamin D_3)	9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol
Cholesterol	Cholest-5-ene-3β-ol
Cholic acid	3α,7α,12α-Trihydroxy-5β-cholan-24-oic acid
Corticosterone	11β,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisol	11β,17,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Cortisone	17,21-Dihydroxypregn-4-ene-3,11,20-tricone
Dehydroepiandrosterone	3β-Hydroxy-5-androstene-17-one
Deoxycorticosterone	21-Hydroxypregn-4-ene-3,20-dione
Ergocalciferol (vitamin D_2)	9,10-Seco-5,7,10(19),22-ergostatetraen-3β-ol
Ergosterol	5,7,22-Ergostatrien-3β-ol
Estrone	3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one
Estriol	Estra-1,3,5(10)-triene-3,16α,17β-triol
Etiocholanolone	3α-Hydroxy-5β-androstane-17-one
Lanosterol	8,24-Lanostadiene-3β-ol
Lithocholic acid	3α-Hydroxy-5β-cholan-24-oic acid
Progesterone	Pregn-4-ene-3,20-dione
Testosterone	17β-Hydroxyandrost-4-ene-3-one

ذرات الكربون الغير متناظرة في التراكيب الأستيرويدية :

تعتبر وجود ذرات كربون غير متناظرة في التركيب الأستيرويدي من سمات الأستيرويدات التركيبية التي تساعد علي تميزها وتصميم الإسم العلمي له ولنظيره Isomer. فينتج عن إختزال المركب Pregnane - 3 - one إلي المركب الكحولي له وهو الـ Pregnane-3-ol تكوين مركبين epimeric فقد تقع مجموعة الـ OH علي ذرة الكربون رقم ٣ إما في وضع أعلي المسقط الأفقي للحلقة (A) وترسم الرابطة بينها بخط متصل ويسمي المركب Pregnane-3β- ol أوقديتم الإرتباط أسفل المسقط ويسمي المركب Pregnane-3α -ol أما اذا لم يكن وضع الأتصال معروفا بالضبط فترسم الرابطة بخط متموج OH C —— .

A B
O

Pregnane-3-one

A B
HO

Prcgnane-3-ol
(unknown asymmetry
at carbon

A B
HO

Pregnan-3β-ol

A B
HO

Pregnan-3α-ol

CH_3 R
A B
(e) HO
H (a)

β-Hydroxyl

CH_3 R
A B
(e) H
HO (a)

α-Hydroxyl

ويعتبر موضع الإتصال بين الحلقات A, B, C, and D من مواضع ذرات الكربون الغير متناظرة التي تلعب دورا هاما في تحديد تركيب الأستيرويد . ويبين الشكل التالي العلاقة بين الكولستانول Cholestanol والكوبروستانول Coprostanol ففي 5α-Cholestane تقع مجاميع الميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٩) والألفا هيدروجين علي الذرة رقم (٥) علي جانبين مختلفين من المسقط الافقي عند إتصال الحلقتين (B) : (A) ويسمي الأندماج في هذه الحالة علي أنه من النوع ترانس Trans fusion . أما عندما تكون مجاميع الميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٩) والبيتاهيدروجين علي ذرة الكربون رقم (٥) علي نفس الجانب من إتصال الحلقات (B) : (A) يصبح هذا الأندماج من النوع سيز Cis fusion . وبذلك يوجد عائلتين من الأستيرويدات يكون الإندماج في الأولي من النوع Transe بينما يكون في الثانية من النوع Cis . ومما يجدر الإشارة إليه أن الإندماج بين الحلقات (C) : (B) و (D) : (C) يكون دائما من النوع ترانس (Transe) في الأستيرويدات الطبيعية . ولا يوجد المركبات المتناظرة Cis - Transe عند ذرات الكربون رقم (٥) و (٦) في سلسلة الإستيرويدات الإستروجينية والتي يكون فيها الحلقة (A) حلقة عطرية (aromatic) . وعلي الجانب الآخر يتكون كلا المركبين المتناظرين Transe - Cis في المركبات الأستيرويدية المحتوية علي 4 - ene - 3 - one علي الحلقة (A) . فعند حدوث أختزال للـ ene - 4 يتكون ناتجين ثنائي الكربوكسيل dihydro الأول برابطة Cis والثاني برابطة Transe عند إندماج الحلقتين (B) : (A) . بالإضافة إلي ذلك فانه يتكون مركبين إستيرويدين عند إختزال مجموعة الكيتون الموجودة علي ذرة الكربون رقم (٣) (3 - oxo) حيث ينشأ عن ذلك أربعة مركبات ثلاثية الهيدروكسيل (tetrahydro) محتملة من الـ 3 - oxo - 4 - ene - - . ولقد أمكن تعيين كل الأربعة مشابهات التركيبية (isomers) تحت الظروف البيولوجية الطبيعية .

5α-Cholestane

5β-Cholestane

Cholestanol
trans-union
A:B rings

Coprostanol
cis-union
A:B rings

trans

cis

العلاقة التركيبية الناتجة من الاندماج بين الحلقتين (B) : (A)من النوع Transe أو Cis في مركبين إستيرويدين مثاليين . ففي المركب 5 α - Cholestane يكون الإندماج بين الحلقات (A) : (B) من النوع الـ Transe بينما يكون الإندماج من النوع الـ Cis في المركب 5β - Cholestane .

Androst-4-ene-3,17-dione

DIHYDROFORMS

5α-Androstane-3,17-dione

5β-Androstane-3,17-dione

TETRAHYDROFORMS

Androsterone

3-Epi-androsterone

Etiocholanolone

3-Epi-etiocholanolone

تركيب المشابهات (الأيزوميرات Isomers) الناتجة من إختزال الرابطة الزوجية (Δ 4,5) والمجموعة (3 - oxo) في المركب (- 4 - ene - 3,17 - dione) .

التخليق الحيوي للكولستيرول

Biosynthesis of Cholesterol

يعتبر الكولستيرول أكثر الإستيرويدات وجودا في الطبيعة . حيث يوجد في جميع الكائنات الحية من الراقية حتي الطحالب الزرقاء المخضرة والبكتيريا . وتتميز الأنسجة النباتية بإنخفاض محتواها من الكولستيرول ما عدا حبوب اللقاح والحبوب الزيتية . أما المنتجات الحيوانية فهي من المصادر الغنية بالكولستيرول حيث يوجد بتركيزات في الغشاء النخاعي Mylin sheat وبصورة شديدة النقاوة في حصوات المرارة . ويوجد مستويات من الكولستيرول أعلي من المتوسط في الجلد والخلايا المنوية وصفار البيض . وتحتوي كل الأغشية الخلوية للحيوانات الراقية علي الكولستيرول كمركب متمم (integral) .

ويعتبر مستوي الكولستيرول الذي يتراوح ما بين ١٨٠ : ٢٦٠ ملليجرام/ ١٠٠ مليلتر من سيرم الدم مستوي مقبول في البالغين من الإنسان . وتوجد نسبة قليلة من الكولستيرول علي صورة إستر في الأنسجة الطرفية بينما يبلغ نسبة الكولستيرول الموجود علي صورة إستر في بلازما الدم حوالي ٧٠ : ٧٥ ٪ من إجمالي المحتوي الكلي من الكولستيرول .

ولدي معظم الكائنات الحية قدرة إنزيمية علي التخليق الحيوي للكولستيرون ويستثني من ذلك الحيوانات الأولية (البروتوزوا Protozoa) والفطريات (Funji) والمفصليات (Arthropods) والديدان الحلقية (Annelida) والجوفمعويات (Molluska) وقنفد البحر (Sea Urchins) وأسماك القرش (Sharks) . وتكون العديد من الكائنات الكولستيرول في أغشيتها الخلوية إذا مدت بالكولستيرول كأحد مكونات العليقة . ويعتبر أنسجة الجلد والكبد والطبقة المخاطية المعوية من أماكن تخليق الكولستيرول في الثدييات كما تملك كل من الرئة والكليةوغدة فوق الكلية والغدد الجنسية والعضلات والمخ والأنسجة الدهنية قدر غير قليل من

القدرة علي تخليق الكولستيرول .

ونظرا لكون الكولستيرول هو المركب الطليعي الأساسي لتخليق سبعة أقسام من الأستيرويدات التي سبق أن أوضحناها سابقا وهي :

١) الإستروجينات Estrogenes ٢) الأندروجينات Androgens

٣) البروجستينات Progestins ٤) الجلوكوكورتيكويداتGlucocorticouds

٥) المنيرالوكورتيكويداتMiniralocorticoids ٦) إستيرويدات فيتامينD Vit. D steroids

٧) أحماض الصفراء Bile acids

لذا بات ضروريا الإهتمام بدراسة وتوضيح طريقة التخليق الطبيعي للكولستيرول في الجسم .

ولقد أصبح من الثابت الآن إشتقاق كل الـ ٢٧ ذرة كربون المكونة لجزئ الكولستيرول من الأسيتات Acetate حيث يشارك ١٨ جزئ من الأسيتات في تكوين الكولستيرول بمساعدة ٢٧ إنزيما علي الأقل . ويبين الشكل التالي مصدر كل ذرات الكربون من حيث كونها أما كربون كربوكسيلي (C) أي Carboxyl carbon أو كربون ميثيلي (M) أي Methyl carbon للمركب الأساسي وهو الأسيتات .

CH_3COOH
[M—C]

ويمكن تقسيم طريقة التخليق الحيوي للكولستيرول الي اربعة خطوات هي :

١) تكوين حمض الميفالونيك Mevalonic acid المحتوي علي٦ ذرات كربون من ثلاثة جزيئات أسيتات .

٢) تحويل ٦ جزيئات من حمض المفالونيك إلي مركب هيدروكربوني مكون من ٣٠ ذرة كربون يعرف بإسم إسكوالين Squalene وذلك خلال سلسلة من المركبات الوسطية المفسفرة Phosphorylated intermediates .

٣) أكسدو وتحلقن (Cyclization) الأسكوالين إلي لانوستيرول Lanosterol وهو أول أستيرول حلقي طليعي .

٤) تحول اللانوستيرول إلي كولستيرول يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون ويشمل التحول إزالة ٣ مجاميع ميثايل وإعادة ترتيب الرابطة الزوجية في مركب الانوستيرول .

ويمكن تلخيص الأربعة خطوات السابقة فيما يلي :

Acetate → Mevolic acid → squaline → Lanosterol → Cholesterol

أولا : تحول الأسيتات إلي ميفالونات :

1) Conversion of Acetate to Mevalonate :

وتوضح االتفاعلات الآتية تكوين حمض المفالونيك Mevalonic acid من تكثيف ثلاثة جزيئات من أسيتيل قرين الانزيم (A) Acetyl - co A من خلال تكوين مركب وسطي أساسي يعرف بإسم 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - Co A (HMG - CoA) الذي يختزل بواسطة (NADPH) لتكوين حمض الميفالونيك . ويعتبر إنزيم HMG - Co Areductase المنظم الأساسي لتخليق الكولستيرول حيويا كما سيأتي شرحه بعد ذلك . وعندما يتكون الميفالونيك تبدأ سلسلة من التحولات لإنتاج الكولستيرول .

2-Acetyl-CoA

↓ CoA

Acetoacetyl-CoA ⟶
+
Acetyl-CoA
+
H_2O

$$
\begin{array}{c}
O \\
\| \\
C\text{—}S\text{—}CoA \\
| \\
CH_2 \\
| \\
HO\text{—}C\text{—}CH_3 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
COO^-
\end{array}
$$

3-Hydroxy-3-methyl-
glutaryl-CoA .

cleavage enzyme ⟶ Acetyl-CoA + Acetoacetate

reductase ⟶

$$
\begin{array}{c}
CH_2OH \\
| \\
CH_2 \\
| \\
HO\text{—}C\text{—}CH_3 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
COO^-
\end{array}
$$

Mevalonate ⟶ Cholesterol

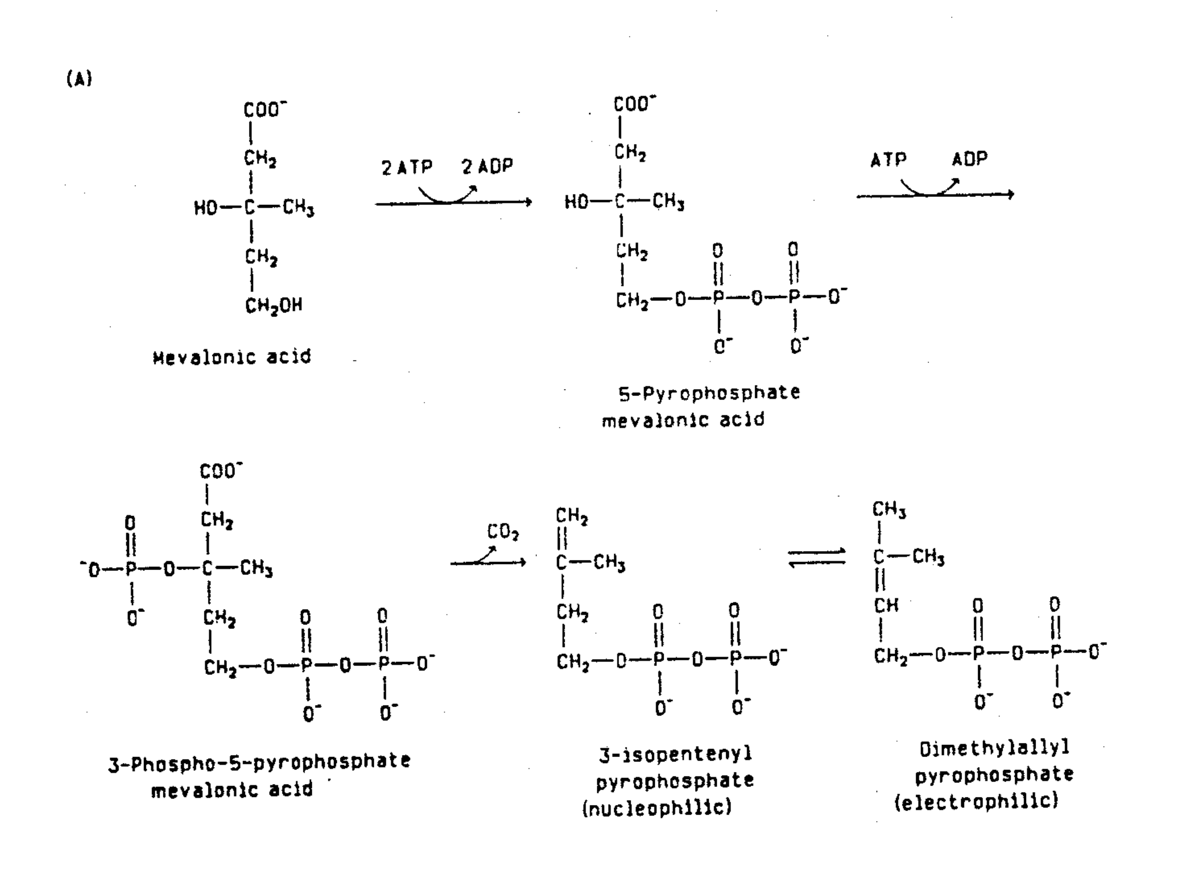
ثانيا : تحول حمض الميفالونيك إلي إسكوالين :

2) Conversion of Mevalonic acid into Squaline :

تلخص التفاعلات الآتية الخطوات الأساسية اللازمة لتحويل ٦ جزيئات من حمض المفالونيك إلي مركب الإسكوالين المحتوي علي ٣٠ ذرة كربون وإنفراد ٦ جزيئات من ثاني أكسيد الكربون (6 mevalonic acid → squaline+ 6 CO2)وتتابع فسفرة حمض الميفالونيك بواسطة ٣ جزيئات من الـ (ATP) مع نزع مجموعة الكربوكسيل لتكوين مركب 3 - isopentenyl pyrophosphate الذي يحدث له بلمرة isomeration ليكون مركب dimethylallyl phrophosphate . ويتكثف المركبين الأخيرين والمكونين من ٥ ذرات كربون

بميكانيكية الرأس إلي الذيل head to tail mechanism لتكوين مركب وسطي مكون من ١٠ ذرات كربون يعرف بإسم geranyl pyrophosphate ويتكثف المركب الأخير بواسطة خطوة أخري مثل السابقة (رأس إلي ذيل) مع مركبالأيزوبنتنيل بيروفوسفات isopentenyl pyrophosphate مكونا مركب يحتوي علي ١٥ذرة كربون يعرف بإسم فيرنيسيل بيروفوسفات Farnesyl pyrophosphate وأخيرا يحدث تكثيف إختزالي Reduction condensation لجزئين من المركب السابق ليكون مركب يعرف بال‍ Presqualene pyrophosphate الذي يحتوي علي حلقة cyclopropane . يتحول المركب الأخير ـ بعد أختزاله ـ إلي مركب الإسكوالين squalene بواسطة (NADPH) .

ويمكن تصوير تلك التفاعلات بالمعادلات الآتية :



(B)

Isopentenyl pyrophosphate (1)

Allylic substrate

PP_i

Allylic carbonium ion resonance forms

Condensation carbonium ion

Geranyl or farnesyl pyrophosphate

(C)

1

2

trans-Geranyl pyrophosphate (53A)

trans-trans-Farnesyl pyrophosphate

O—P—P P—P—O

P—P

O—P—P

CH_2

H_3C

Presqualene pyrophosphate (55)

NADPH + H^+

P—P NADP

Squalene

ثالثا : تحول الأسكوالين الي لانوستيرول :

3) Conversion of Squalene to Lanosterol :

تلخص التفاعلات في الشكل التالي الخطوات النهائية لتخليـق الكولسـتيرول حيويـا والتي تشمل تحول الإسكوالين إلي لانوستيرول :

Squalene (56) + O_2 —NADPH → NADP→

2,3-Oxidosqualene

Lanosterol

ولقد تمكن E.E.Van Tomelen من تخليق مركب 2,3 - Oxosqualene كيميائيا ودرس تحوله ذاتيا الي التركيب الحلقي لانوستيرول . وتبدأ أولي هذه الخطوات مع الـ Squalene epoxide حيث تهاجم الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون ٦ ، ٧ للأيبوكسيد لتكون أول حلقة . ويتولد عن ذلك أيون كربونيوم carbonium ion عند ذرة

الكربون رقم ٦ الذي يهاجم الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون ١٠ ، ١١ حيث يتكون نتيجة لذلك الحلقة الثانية ويتولد أيون كربونيوم جديد عند ذرة الكربون رقم ١٠ . ويستمر هذا التتابع حيث يتم تكوين كل الاربعة حلقات. ويستتبع ذلك هجرة ذرات الكربون الميثيلي methyl carbons علي ذرات الكربون رقم ١٣ ، ١٤ لتكون أول ناتج أستيرويدي يعرف باللانوستيرول .

رابعا : تمثيل اللانوستيرول إلي كولستيرول :

4) Metabolism of Lanosterol to Cholesterol :

يلزم لتحويل اللانوستيرول الي كولستيرول ثلاثة خطوات إنزيمية إنحلالية (Enzyme catalized) هي :

١) إزالة تأكسدية Oxidative removal لمجموعتين ميثايل علي ذرة الكربون رقم (٤) وبمجموعة ميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٤) .

٢) إختزال الرابطة الزوجية علي ذرة الكربون رقم ٢٤ في السلسلة الجانبية .

٣) إختزال الرابطة الزوجية من الموقع الي الموقع

وتمثل التفاعلات الموضحة في الشكل التالي الآليات المقترحة لنزع مجموعات الميثايل الموجودة علي ذرات الكربون أرقام (٤) و (١٤) لمركب اللانوستيرول .

(A)

(B)

ولقد أمكن ملاحظة العديـد مـن المركبـات الوسـطية الممكـن تكوينهـا عنـد تحويـل اللانوستيرول إلي كولستيرول في الأنسجة الحيوانية المختلفة . ويعكس ذلـك إمكانيـة حـدوث أكثر من طريق للتخليق الطبيعي للكولستيرول . وتمثل التفـاعلات الموضحـة في الشـكل التـالي إحتمالا واحدا لتحويل اللانوستيرول إلي كولستيرول .

Lanosta-8,24-diene-3β-ol → Lanost-8-ene-3β-ol →

4,4-Dimethyl-5α-cholesta-8,14-diene-3β-ol → 4,4-Dimethyl-5α-cholesta-8-ene-3β-ol → 4α-Methyl-5α-cholest-8-ene-3β-ol →

4α-Methyl-5α-cholest-7-ene-3β-ol → 5α-Cholest-7-ene-3β-ol → Cholesta-5,7-diene-3β-ol →

Cholest-5-ene-3β-ol

R = (21, 22, 24, 26, 20, 23, 25, 27)

شكل يبين إحتمالا واحدا لطريقة تحول Lanosta - 8 ,24 - diene - 3 B - ol (Lanosterol) إلي كولستيرول .

دور البروتين الحامل للأستيرول :

Role of sterol carrier protein :

تتميز كل طلائع التخليق الحيوي للإستيرول بكونها قابلة للذوبان في الماء . إلا طلائع تكوين الكولستيرول التي تصبح غير قابلة للذوبان في الماء بعد تكوين مركب الإسكوالين Squalene .

ولقد أمكن تنشيط الإنزيمات الميكروسومية التي تقوم بتحويل الإسكوالين إلي كولستيرول بإضافة نوع من البروتين الذي أمكن عزله وتنقيته ومعرفة خصائصه وسمي البروتين الحامل للإستيرول Sterol Carrier Protein (SCP) ولقد أمكن عزل ثلاثة من البروتينات الحاملة للإستيرول تتميز بثباتها في الحرارة وذات أوزان جزيئية تبلغ حوالي ١٦٠٠٠ وهي :

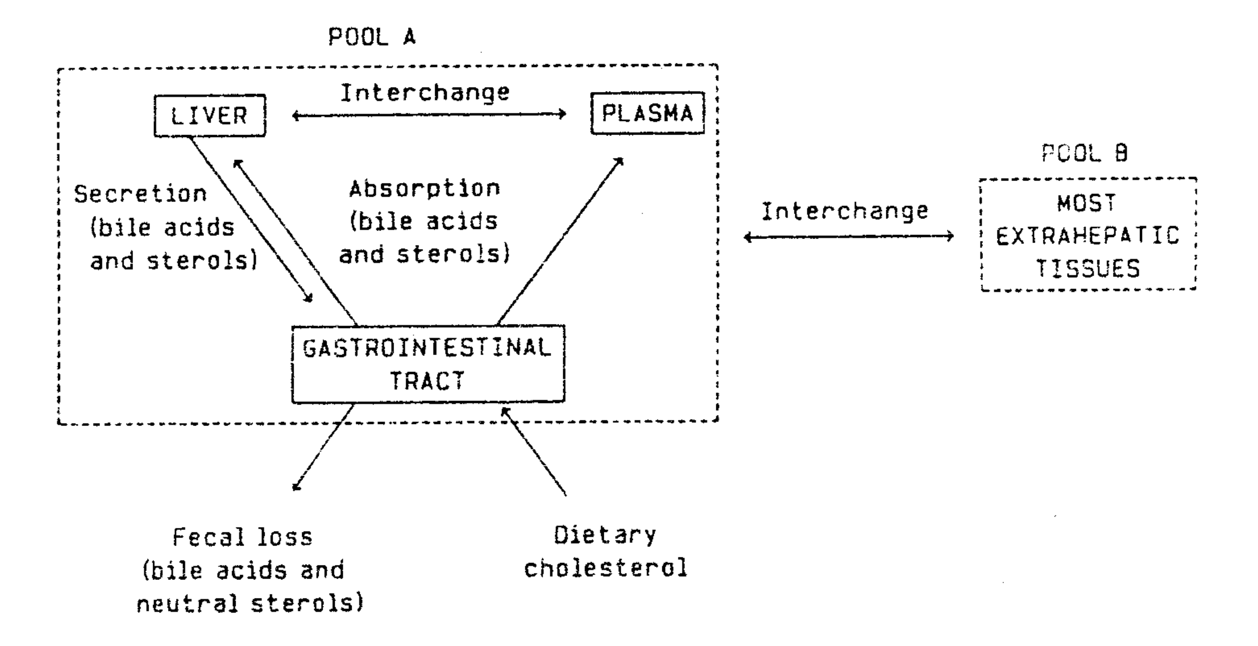
١) البروتين رقم (١) الحامل للأستيرول (SCP1) ويقوم بالإسراع من عملية تكوين الإسكوالين إلا أنه ليس له دور في عملية تحويل 7 hydrocholesterol إلي كولستيرول .

٢) البروتين رقم (٢) الحامل للإستيرول (SCP2) وهو نشط في عملية تحويل 7 - hydrocholesterol إلي كولستيرول إلا أنه ليس له دور في عملية تكوين الإسكوالين .

٣) البروتين رقم (٣) الحامل للإستيرول (SCP3) وهو لازم في عملية تحويل 4,4,dimethylcholest -8-ene-3β-ol إلي الطلائع القطبية للكولستيرول Polar precursors

تنظيم التخليق الحيوي للكولستيرول :

يتحدد مستوي الكولستيرول الكلي بالجسم نتيجة للتأثيرات المتبادلة والمعقدة بين كولستيرول الغذاء ومعدل تخليق الكولستيرول ومعدل إخراجه عن طريق البراز ومعدل إفراز أملاح الصفراء والإستيرولات بين الكبد والقناة الهضمية والعكس . وهو ما يوضحه الشكل التالي :



ولا يعتبر كولستيرول الغذاء المصدر الأساسي للكولستيرول في الجسم . بل تشارك القناة الهضمية والكبد في تخليق أكثر من ٦٠٪ من هذا الاستيرول في الجسم. ويوجد الكولستيرول بالجسم في جزئين رئيسين من أعضاء الجسم : يمثل الجزء الأول الكبد - المرارة - البلازما - كرات الدم الحمراء - الأمعاء ويحتوي هذا الجزء علي ٣٠ : ٥٠ ٪ من الكولستيرول الكلي بالجسم . أما الجزء الثاني فيحتوي علي ٦٥ : ٧٠ ٪ من كولستيرول الجسم القابل للتغيير ويتمثل في الجلد والانسجة الدهنية والجهاز العظمي .

ويمكن تخفيض معدلات تخليق الكولستيرول في الكبد نتيجة التغذية علي أغذية غنية

في محتواها من الكولستيرول حيث يعمل ذلك علي منع تراكم الكولستيرول نتيجة للفعل الإغتذائي العكسي Feed back mechani المسبب لتقليل نشاط إنزيم HMG-CoA reductase والذي يعتبر العامل المحدد لدرجة تحويل الأسيتات إلي كولستيرول . ولهذا يعتبر هذا الإنزيم الأساس المنطقي في تنظيم أو تأثير هذا الفعل الأغتذائي العكسي . ولا يؤثر كولستيرول الغذاء مباشرة علي تنظيم عملية التخليق الطبيعي لمختلف الإستيرولات عن طريق تأثيره علي هذا الإنزيم بل ينحصر تأثيره في خفض معدل التخليق الطبيعي لهذا الإنزيم دون التأثير علي خفض نشاطه الحيوي . وقد يؤثر البروتين الحامل للإستيرول SCP علي هذا الإنزيم بنفس الطريقة . ويظهر معدلات التغيير في كولستيرول الكبد إختلافا أو ثباتا أثناء اليوم نتيجة لإختلاف مستوي الإنزيم المذكور(HMG-Co A reductase) . ويمكن تلخيص العوامل المؤثرة علي معدل التخليق الحيوي للكولستيرول في الكبد سلبا أو إيجابا في الجدول التالي :

العوامل التي تزيد من معدل التخليق الحيوي		العوامل التي تخفض معدل التخليق الحيوي	
هرمون النمو	Growth hormone	إستئصال النخامية	Hypophysectomy
الإنسولين	Insulin	البول السكري	Diabetes
هرمون الدرقية	Thyroid hormone	الجلوكوكورتيكويدات	Glucocorticoids
الكاتيكولامينات	Chatecolamines	الجلوكاجون	Glucagon
--------	-------	الإستروجين	Estrogen
الأنوثة	Female	الذكورة	Male
التغذية	Feeding	الصيام	Fasting
دهن الغذاء	Dietary fat	إنخفاض دهن الغذاء	Low fat diet
الكولستيرامين	Cholestyramine	الكولستيرول	Cholesterol
-------	--------	أملاح الصفراء	Bile acids

مثبطات التخليق الحيوي للكولستيرول : .

Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis

نورد فيما يلي التركيب البنائي لبعض المواد ذات التأثير المثبط لتخليق الكولستيرول ولقد تم تكوين هذه المركبات كمحاولة لتنظيم التخليق الطبيعي للكولستيرول من الناحية الأكلينيكية في حالات زيادة تركيزاته في الدم Hypercholesterolemia والتي تعتبر من الظواهر المألوفة نتيجة لإختلال عمليات تمثيل الليبيدات .

Sodium 2-phenylbutyrate

Sodium p-chlorophenoxy-isobutyrate

Benzmalacene

SKF-7997

MER-29

22,25-Diazacholestanol

AY-9944

ويمكن تلخيص فعل كل من هذه المركبات في تثبيط التخليق الحيـوي للكولسـتيرول فيما يلي :

١) يوقف المركبين Sodium p-chlorophenoxyisobutyrateand Sodium 2-phenylbutyrate والمعروف بإسم Clofibrate بداية تخليق الكولستيرول عن طريق تداخلها في عملية حمضلة Acylation لقرين الأنزيم A (Co-A) .

٢) يوقف المركب Benzmalacene تخليق الكولستيرول عن طريق التأثير علي المنطقة ما بـين Fernesyl pyrophosphate and Isopentenyl pyrophosphate

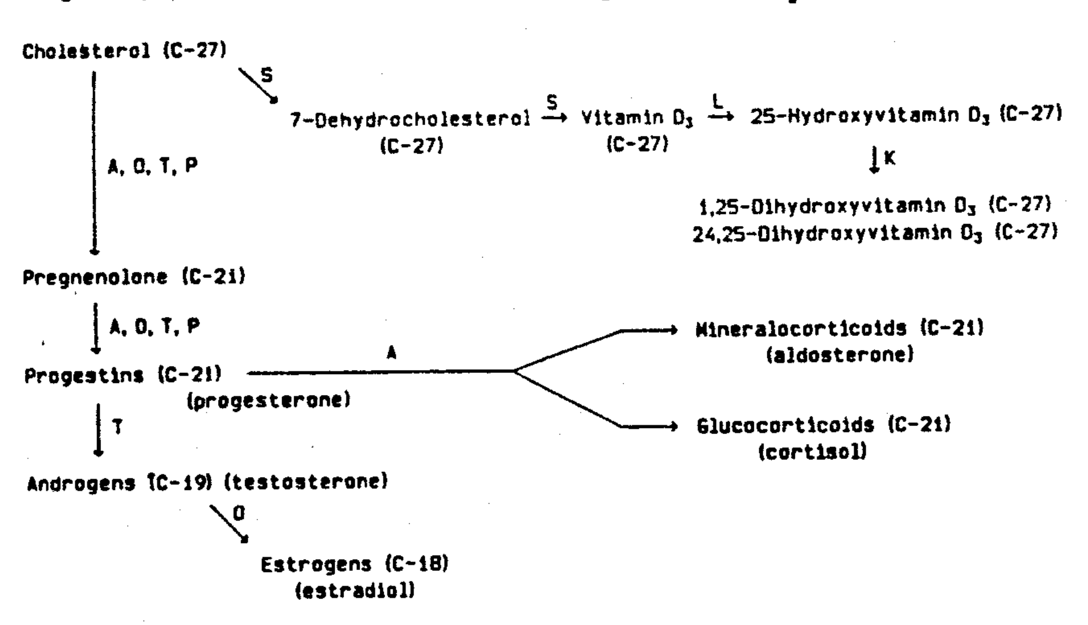
٣) يمنـــع المركـــب SKF - 777 بكفـــاءة عملية حلقـنة (cyclization) المركـــب 2,3 epoxide of squalene

٤) ويمنـع كـل مـن المركـب MER-29 والمركـــب 22,25-diazacholestanol إخـــتزال Desmosterol إلي كولستيرول .

٥) يمنع المركب AY - 9944 تحول 7 - hydrocholesterol الي كولستيرول .

التخليق الحيوي للأستيرويدات
Biosynthesis of Steroids

تعتبر قشرة غدة فوق الكلية (الأدرينال) والغدد الجنسية (المبايض في الإناث والخصي في الذكور) الأعضاء الأساسية التي يتم فيها التخليق الحيوي لخمسة أقسام من الهرمونات الإستيرويدية وهي : **الاستروجينات-الأندروجينات-البروجستينات-الجلوكوكورتيكويدات - المنيرالوكورتيكويدات** بالإضافة إلي المشيمة التي تعتبر من أهم مصادر تكوين الإستروجينات وبعض الهرمونات الأخري أثناء الحمل فقط . ويعتبر الجلدوالكبد والكلي أماكن التخليق الحيوي للقسم السادس من الهرمونات الإستيرويدية والتي تشتق من فيتامين (D) . أما أحماض الصفراء والتي تعتبر القسم التركيبي السابع من الإستيرويدات الثدية والتي ليس لها أي نشاط هرموني فيتم تخليقها في الكبد . ويمثل الشكل التالي طريق التخليق الحيوي للسته أقسام من الهرمونات الإستيرويدية الثديية . وتشيرالأرقام المقرونة بالحرف (C) والموضوعة بين قوسين الي عدد ذرات الكربون في المركب الإستيرويدي أما أماكن حدوث التخليق الحيوي لكل هرمون فقد أشير له بالحرف (S) للجلد ، (L) للكبد ، (K) للكلي ، (O) للمبيض ، (P) للمشيمة ، (T) للخصية ، (A) للأدرينال .



أولا : التخليق الحيوي للبرجنينولون والبروجستينات :

1) Biosynthesis of Pregnenolone and Progestins :

يعتبر تحول الكولستيرول إلي برجنينولون Pregnenolone ثم إلي بروجستيرون Progesterone من الخطوات المشتركة لتكوين الخمسة أقسام من الهرمونات الإستيرويدية السابق الإشارة إليها . ويمكن تمثيل خطوات تخليق البروجستيرون بالتفاعلات الآتية :

والبروجستيرون هو الإستيرويد البروجستيني الرئيسي في الإنسان ويتم تكوينه في كل من الجسم الأصفر بالمبيض والمشيمة . وسنتناول فيما بعد التأثيرات البيولوجية للبروجستيرون .

ثانيا : التخليق الحيوي لكل من الجلوكوكورتيكويدات والمنيرالوكوركيكويدات :

2 : Biosynthesis of gLucocortocoids and Mineralocorticoids :

لقد تم عزل أكثر من ٤٥ إستيرويد من مستخلصات غدة فوق الكلية كما أمكن تمييزها كيميائيا . ويتم تخليق الهرمونات الإستيرويدية لغدة فوق الكلية في منطقة القشرة وكلها تتكون من ٢١ ذرة كربون وهي تشمل تحت مجموعتين هما الجلوكوكورتيكويدات والمنيرالوكورتيكويدات Glucocorticoids and Mineralocorticoids Subclasses وكلتاهما تتميز بالخمسة صفات التركيبية التالية :

١) وجود مجموعة oxo أي مجموعة كيتونية أو كربونيل علي ذرة الكربون رقم (٣) .

٢) وجود رابطة زوجية عند ذرة الكربون رقم (٤) .

٣) وجود سلسلتين كربونيتين حانبيتين علي ذرة الكربون رقم (١٧)

٤) وجود مجموعة oxo أخري علي ذرة الكربون رقم (٢٠) .

٥) وجود مجموعة هيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٢١).

وتتميز الجلوكوكورتيكويدات بالإضافة إلي ما تقدم بإحتوائها علي ذرتين هيدروكسيل الأولي علي ذرة الكربون رقم(١١) والثانية علي ذرة الكربون رقم (١٧) . أما المنيرالوكورتيكويدات فتتميز بالإضافة إلي الخمسة مميزات التركيبية السابقة بإحتوائها علي مجموعة هيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (١١) وعلي مجموعة الدهيد (CHO) علي ذرة الكربون رقم (١٨) .

ولقشرة فوق الكلية وعلي الاخص الطبقة الشبكية (Zona reticularis) الإمكانية الإنزيمية لإنتاج إستيرويدات لها نشاط أندروجيني (ذكري) متوسط . ومن هرونات القشرة الأساسية Dehydroepiandrosterone , Androsterone ,4 - androstene 3 ,17 - dione, 4 - androstene 3 - β diol - 17 - one.ويزداد معدل تكوين هذه الهرمونات في بعض حالات أورام الأدرينال ويظهر علي النساء المصابة بهذه الأورام الصفات الذكرية الثانوية كفرط نمو الشعر (Hirsutism) .ويمثل الشكل التالي تخليق الهرمونات الأستيرويدية في قشرة الأدرينال.

Cholesterol

Dehydroepiandrosterone (DHEA)

Pregnenolone

17-Hydroxypregnenolone

17-Hydroxyprogesterone

11-Deoxycortisol

Cortisol

Dehydroepiandrosterone (DHEA)

Progesterone

Deoxycorticosterone (DOC)

Corticosterone

18-Hydroxycorticosterone

Aldosterone

OR

Aldosterone (hemiacetal form)

ثالثا : التخليق الحيوي للأندروجينات والاستروجينات :

3) Biosynthesis of Androgen and Estrogen :

تتكون كل الأندروجينات من مركبات إستيرويدية محتوية علي ١٩ ذرة كربون وتنتج في الذكر في الخصيتين وفي الأنثي في المبيضين والمشيمة . كما تنتج قشرة الأدرينال تحت بعض الظروف إستيرويدات ذات تأثيرات أندروجينية . وتتميز الأندروجينات في الإنسان بالمميزات التركيبية التالية :

١) غياب السلسلة الجانبية المكونة من ذرتين كربون والموجودة علي ذرة الكربون رقم (١٧)

٢) وجود أكسوجين علي ذرتي الكربون رقم (٣) ، (١٧) .

ويبين والجدول التالي الإستيرويدات التي تتكون طبيعيا وذات النشاط الأندروجيني مرتبة تنازليا حسب درجة نشاطها الهرموني :

اسم المركب الأستيرويدي الأندروجيني	درجة نشاطه الهرموني (٪)
5 - dihydrotestosterone (5 - DHT)	150 : 200
Testosterone	100
Androstanediol	65
Androst - 4 - ene - 3 , 17 -dione	25
Androsterone	10
Dehydroepiandrosterone	10

وتمثل التفاعلات الآتية طريقة التخليق الطبيعي للتستوستيرون من البرجنينولون ومنها يتضح وجود طريقين تمثيليين Metabolic pathways لتكون التستوستيرون من البرجنينولون وهما :

5 pathway

Pregnonolone → 17 hydroxy pregnenolone → Dehydroepiandro sterone(DHEA) → Androst-5-ene 3B,17,B diol

4 pathway

Pregnenolone → Progesterone →17hydroxy progesterone →Androst-4-ene 3,17 dione → testosterone

ويتضح من هذه التفاعلات أيضا إمكانية تحول المركبات الإستيرويدية الوسطية الناتجة من التفاعل (5) إلي المركبات الإستيرويدية الوسطية في التفاعل (5) وذلك بأكسدة مجموعة الإيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٣) الموجودة في الوضع بيتا الي مجموعة كيتون (oxo) بواسطة إنزيم٣ بيتا إستيرويد هيدروجيناز (3 β Steroid hydrogenase) مع إنتقال الرابطة الزوجية الموجودة بين ذرتي الكربون (٥،٦) لتصبح بين ذرتي الكربون (٤،٥) بواسطة إنزيم (isomerase 4 - 5) .

ويعتقد أن المركب (5 DHT) 5 dihydrotestosteron هو الصورة من التستوستيرون ذات الفعالية الهرمونية . وهناك من الدلالات ما يشير إلي تخليق هذا المركب في الخصية والجلد وغددتحت الفك إلا أنه يتكون أساسا في غدد خاصة مثل البروستاتا .

أما في الإناث فيوجد من الدلالات ما يشير إلي تكوين الأندروجينات في قشرة الأدرينال بواسطة كل من الطريقين (5 , 4) الا أنه يبدو أن الطريق الأساسي لتكوين الأندروجينات بالقشرة تتمثل في نوع من الإندماج بين الطريقين كما يتضح مما يأتي :

Pregnenolone → 17-α- OH- pregnenolone → 17α -OH- progesterone → Androst-4-ene 3,17-dione → Testosterone

ويمكن تصوير تفاعلات التخليق الطبيعي للأندروجينات فيما يلي :

Cholesterol

$^{2-}O_3SO$

DHEA-sulfate
(excretion product)

CH_3 C=O

HO

Pregnenolone

A

CH_3 C=O OH

HO

17-Hydroxy-
pregnenolone

B

O

HO

Dehydroepiandro-
sterone (DHEA)

C

OH

HO

Androst-5-ene-
3β,17β-diol

CH_3 C=O

O

Progesterone

D

CH_3 C=O OH

O

17-Hydroxy-
progesterone

E

O

O

Androst-4-ene-
3,17-dione

F

OH

O

Testosterone

وتعتبر الإستروجينات من الإستيرويدات ذات الـ ١٨ ذرة كربون والتي يتـم تخليقهـا في مبايض الإناث سـواء بواسـطة الحويصـلات المبيضـية أو الأجسـام الصفـراء كمـا تخلـق في المشيمة الجنينية . أما في الذكور فيمكن للخصي تحت ظروف خاصة تخليق الأسـترادبول كمـا يمكن لقشرة الأدرينال في كل من الذكر والأنثي إنتاج كميات قليلـة مـن الإسـترون estrone من الـ androst - 4 - ene - 3,17 - dione .

هذا وتتميز الإستروجينات في الرحل من الناحية التركيبية بالصفات الآتية :

١) فقد ذرة الكربون رقم ١٩

٢) وجود حلقة أروماتية (A) .

٣) غياب السلسلة الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٧ والمكونة من ذرتين كربون

٤) وجود أكسوجين فعال علي كل من ذرة الكربون رقم ٣ و ١٧ وعلي ذرة الكربون رقم ١٦ في حالة الاستريول .

ولا يقتصر النشاط الإستروجيني علي التراكيب الإستيرويدية فحسب بل يمكن لبعض المركبات مثـل الـ diethylstilbesterol مـن إظهـار تأثـيرات إسـتروجينية فعالـة . وتعتـبر المركبـات الإستروجينية الثلاثة الآتية من أكثر المركبات الإستروجينية تكونا في الطبيعة :

Estra - 3,17 β - diol (estradiol 17β)
Estra - 3,16 ,17 β - triol (estriol)
estrone

وتوضح التفاعلات الآتية طريقة التخليـق الحيـوي لأكـثر المركبـات الإسـتروجينية شـيوعا مـع ملاحظة أن المركبات المحاطة بالمستطيلين تم تمييزها ـ بطريقة لا لبس فيها ـ علي الصـورة الحـرة أي الغير مرتبطة بالجانب النشط للإنزيم أو الإنزيمات .

Dehydroepiandrosterone
4-Androstenedione
(25)
19-Hydroxy-4-androstenedione
Estrone
Testosterone
19-Hydroxy-testosterone
Estradiol-17β
Estriol

غـــدة فـــوق الكليـــــة

Adrenal Gland

الموقع والشكل العام للغدة :

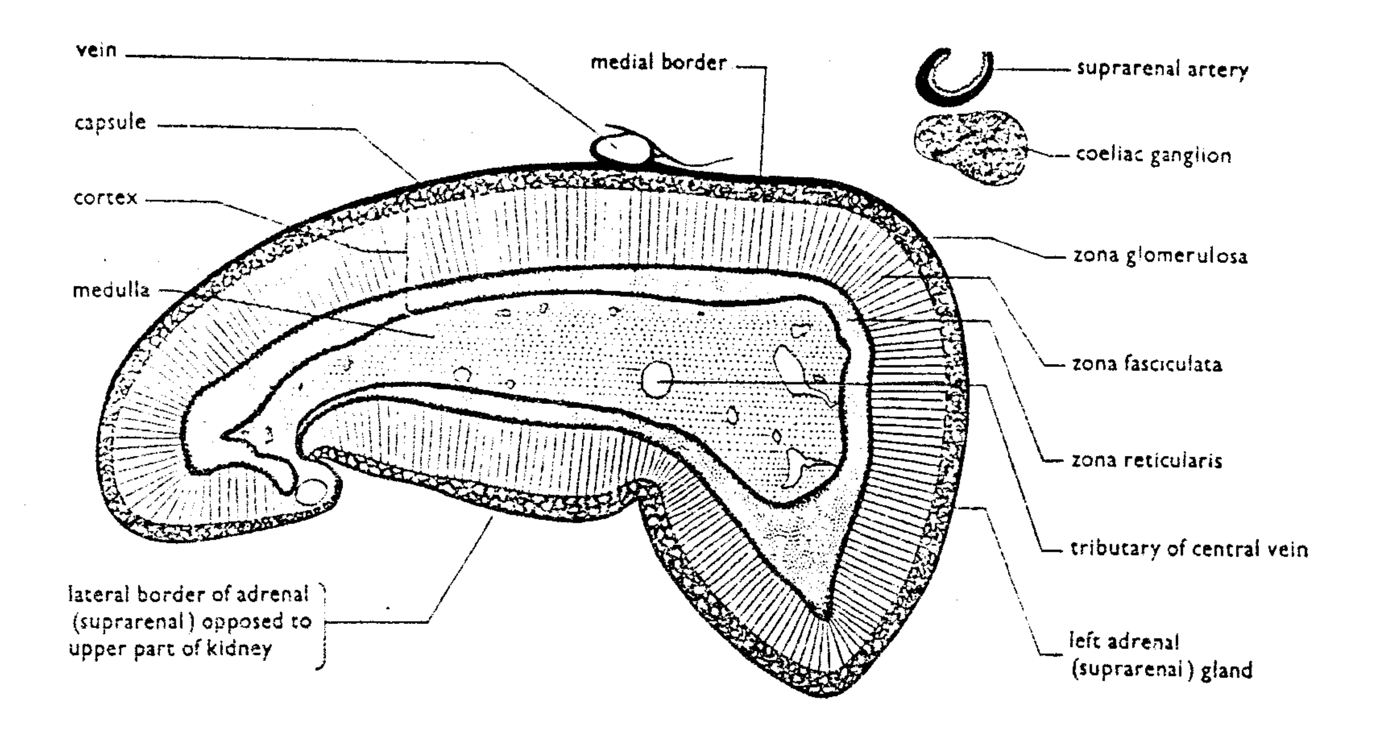
وتسمي أيضا غدة فوق الكلية (Suprarenal gland) أو غدة الكـزر . وهـي عبـارة عن زوج من الغدد تقع منغمسة في النسيج الدهـني علي الجـانب الأمـامي لكـل كليـة خلـف الغشاء البريتوني . ويختلف شكل الغدة بإختلاف موقعها علي الكلي فتلك الواقعة فوق الكليـة اليمني تأخذ شكل الهرم بينما تكون تلك الواقعة علي الجهة اليسـري هلاليـة الشـكل . وعلـي الرغم من ذلك فإنه من السهل تمييزها في حيوانات التجارب . وفي القطاعات المحضرة حديثا ـ يبدو جزء من القطاع مصفر اللون هو عبارة عن القشـرة (Cortex) وجـزء آخـر محمـر هـو عبارة عن النخاع (Medulla) الذي يتميز بغناه في الإمداد الدموي . أما إذا حفظت الغدة في بيكربونات البوتاسيوم قبل تجهيزها ـ فتبدو القشرة باهتة اللون أما النخاع فيبـدو أصفـر بـني اللون ويرجع لون النخاع هذا إلي حدوث التفاعل الكرومافيني (Chromaffin reaction) نظرا لوجود هرمون الأدرينالين (أحد هرمونات النخاع) في خلاياه . كما يعطي الأدرينـالين لونا أخضرا مع كلوريد الحديديك (Ferric chloride) .

وتوجد الغدة داخل كبسولة سميكة من نسيج ضام ليفي يحتوي علـي أليـاف عضلية قليلة . والجـزء الخـارجي مـن الكبسـولة سـائب وهـو منغمـس في النسـيج الضـام الخـــلالي Areolar connective tissue المحيط به .

ويختلف شكل وحجم ولون الغدة بإختلاف الحيوانات . ويتراوح لونها من الأصفـر الباهت إلي اللون البني المحمر . وهي تبعا لوحدة الـوزن أكـبر في الحيوانـات الصغـيرة عنهـا في الحيوانات الكبيرة فالغدة في الحصان مثلا مفلطحة الشكل بنية اللون محمرة طولها ٩ : ١٠ سم وعرضها ٣ : ٤ سم وسمكها ٥ر١ سم ووزنها ٢٨ : ٥٦ جم . بينما تكون في الثور هـرمية

الشكل ويوجد علي الجانب الخلفي منها ممر الوريد الأجوف السفلي Posterior vena cava أما في الأرانب فالغدة بيضاوية صفراء اللون تقع علـي الجـانب الأمـامي للكليـة . وفي الطيـور تكون الغدة مستطياة تقع علي الجانب الأمامي لكل كلية وذات لون أصفر .

وفيما يلي شكلا تخطيطيا للغدة مبينا فيه أجزاؤها وتكويناتها المختلفة :



التركيب الخلوي للغدة Histological structur :

تتركـب غدة الأدرينـال مـن جزئين رئيسـين همـا القشـرة (Cortex)(إلي الخـارج) والنخاع (Medulla) (إلي الداخل) في المنتصف . وتعتبرالقشرة الجزء من الغدة المسئول عن إنتاج الهرمونات الإستيرويدية مثل الألدوسـتيرون (Aldosterone) والكورتـيزول (Cortisol) والديهيدروإبياندروإستيرون (Dehydroepiandrosterone) (DHEA) بالإضافـة إلي هرمونـات أخري تعتبر نواتج تمثيلية لعملية التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات .

ويتكون النخاع من أنسجة عصبية .وتكون وتفرز الكاتيكولامينات (Catecholamines) مثل الإبينفرين (Epinephrin) والنورإبينفرين (Norepinephrin) .

وتشترك القشرة في تفاعلات الإجهاد طويل أو قصير الأمد بينما يشترك النخاع في التفاعلات التحذيرية الفجائية وهي تقع تحت التأثير المنظم الجهاز العصبي . ويفرز النخاع الكاتيكولامينات (Catecholamines) والإنكفيلينات (Enkephalins) بعد صدور إشارات من الجهاز العصبي مباشرة . ويمكن أن تنشأ هذه الإشارات من الهيبوثالاماس لتصل إلي النخاع عن طريق الأعصاب الحشوية (Splanchic nerves) الصادر من الحبل الشوكي .

التركيب الخلوي لقشرة الأدرينال :

تتكون القشرة من ثلاثة مناطق تنغمس الواحدة منها في الأخري إلي حد ما . وهذه المناطق كالآتي مرتبةمن الخارج إلي الداخل :

١) المنطقة التكويرية Zona glamerulosa

٢) المنطقة الحزمية Zona fasciculata

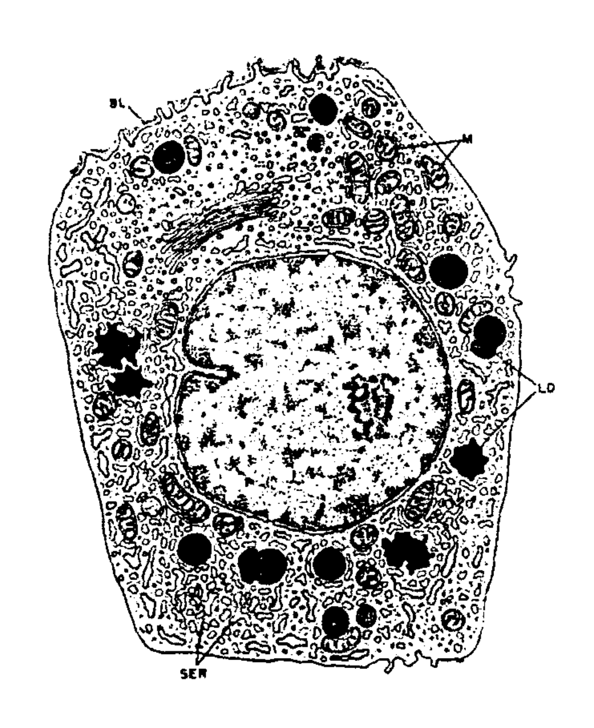
٣) المنطقة الشبكية Zona reticularis

ويصور الشكل المقابل قطاعا عرضيا في غدة الأدرينال مبينا عليها مناطق القشرة ثم النخاع:

١) **المنطقة التكويرية Zona glomerulosa :**

وتقع خلف الكبســولة مباشرة . وتتكون من خلايا عمــادية صغـيرة غـير مصطبغـة مكدســة ومندمجة مع بعضها في مجاميع دائـرية أو عنا قيد . وتمثل هذه المنطقة ـ علي ما يبدو ـ منطقة التكاثــر ومنها تتكون خلايا المنطقــة الحزميــة . وترتبط هذه المنطقــة بإنتاج هرمونـات الـ (Mineralocorticoids) مثـل الألدوسـتيرون (Aldosterone) الديزوكسيكورتيكوسـتيرون وهي الهرمونات المسئولة عن حفظ الإتــزان الملحي Salt - retaining hormone

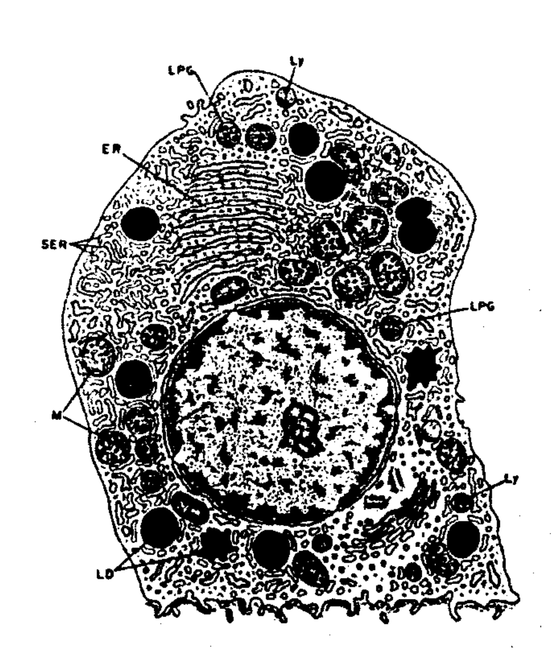
وفيما يلي شكلا يبين تركيب خلية المنطقة التكويرية .وفيه أشرنا للغشاء القاعدي بـ (BL) وإلي المتوكوندريا بـ (M) وللحبيبات الليبيدية بـ(LD)والشبكة الإندوبلازمية الناعمة بـ (SER)



٢) المنطقة الحزميـــة Zona fasciculata :

وهي أسمك طبقات القشرة تترتب خلاياها في أعمدة مختلطة مع مجـاميع مـن النسـيج الضام والأوعية الدموية . وتتميز بكـبر خلاياهـا المتعـددة الجوانـب (Polygonal) ذات نـواة حويصلية . وخلايا هذه المنطقة غنية بالليبيدات التي توجد علي هيئة قطـرات مسـتديرة تعطـي اللون الأصفر للقشرة في التحضيرات الغير مصبوغة . أما في التحضـيرات المصبوغـة فـإن هـذه الليبيدات تذوب وتزول تاركة ورائهـا فراغـات في الخليـة . وتمتـاز خلايـا هـذه المنطقـة أيضـا بإحتوائها علي الكولستيرول وفيتامين (C) . وتتـأثر خلايـا تلـك المنطقـة مباشـرة بهرمـون الـ (ACTH) وتكون وتفرز معظم الجلوكوكورتيكويدات (Glucocorticoids) مثل الكورتيزول (Cortisol) والكورتيزون (Cortisone) .

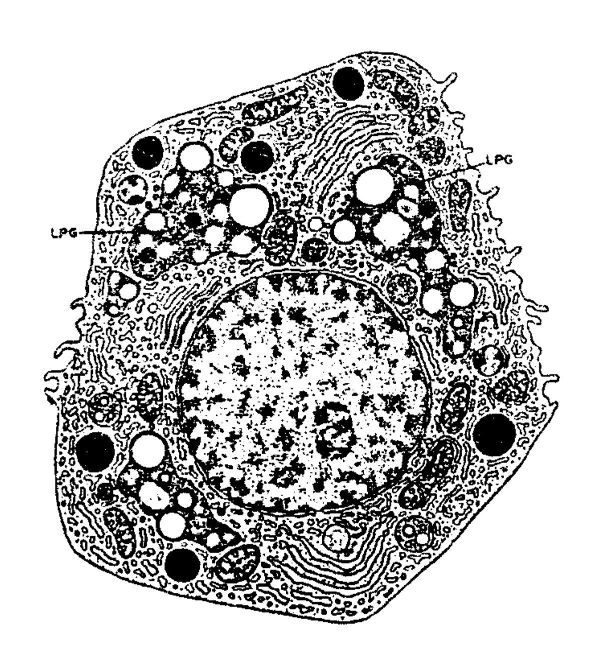
والشكل التالي يوضح تركيب خلية المنطقة الحزمية وفيه أشـير لليسوسـوم بـ (LY) والحبيبات المصطبغـة بالليبوفوكسـين (LPG) والحبيبـات الليبيديـة بــ (LD) والميتوكوندريا بـ (M)والشبكة الإندوبلازمية الناعمة بـ (SER) والخشنة بـ (ER) .



٣) المنطقـــة الشبكية (Zona reticularis) :

وتقع عند نهاية مناطق القشرة للداخل متاخمة للنخاع وتتشابه خلايا هذه المنطقة مع خلايا المنطقة الحزمية إلا أن نسبة الليبيـدات في الأولي أقل مـن الثانيـة بكثـير وتكـون المنطقـة الشبكية مع المنطقة الحزمية وحدة وظيفيـة واحـدة حيـث تقـوم بتكويـن وإنتـاج الكورتـيزول (Cortisol) بالإضافة إلي الديهيدروإبياندروإسـتيرون (Dehydroepiandrosterone DHEA) (وهو عبارة عن أندروجين ضعيـف) وكميـات قليلـة مـن التستوسـتيرون ويقـوم هرمـون الـ (ACTH) بتحويل خلايا المنطقة الحزمية إلي خلايا المنطقة الشبكية المسئولى عـن إنتـاج معظـم الإستيرويدات. وخلايا هذه المنطقة مرتبة بغـير نظـام معين تاركـة بينهـا فراغـات أو تجـاويف عديدة بينها تدخل فيها فروع الشعيرات الدموية القادمة إليها من المنطقة الحزمية . وتتخد هذه الأوعية الدموية شكل الشبكة. وتتميز خلايا هذه المنطقة بكونها أصغر حجما وأكثر إصطباغا بصبغة الليبوفوكسين (Lipofuscin) (بني ذهبي) من خلايا المنطقة الحزمية .

والشكل التالي يبين تركيب خلية الطبقة الشبكية راعينا فيها نفس الإختصارات .



وفي الطبقة الداخلية للمنطقة الشبكية ـ يمكن تمييز بعض الخلايا المتحللة وبعض الخلايا الكبيرة الهشة مختلطة بالخلايا العمادية التي يمكن تمييزها بكونها صغيرة معتمة الشكل كما يمكن تمييز بعض الصبغات في بعض الأحيان . وتشير الدلائل على أن الخلايا الجديدة لهذه المنطقة تتكون نتيجة للإنقسام الميتوزي للخلايا الموجودة فيما بين المنطقة المنطقتين الحزيمية والشبكية . حيث تتكون نتيجة لذلك الخلايا المتحللة والهشة السابق الإشارة اليها نتيجة لإستمرار الضغط . هذا ـ وتتولي الخلايا الأكولة بإستمرار إلتهام تلك الخلايا المتحللة .

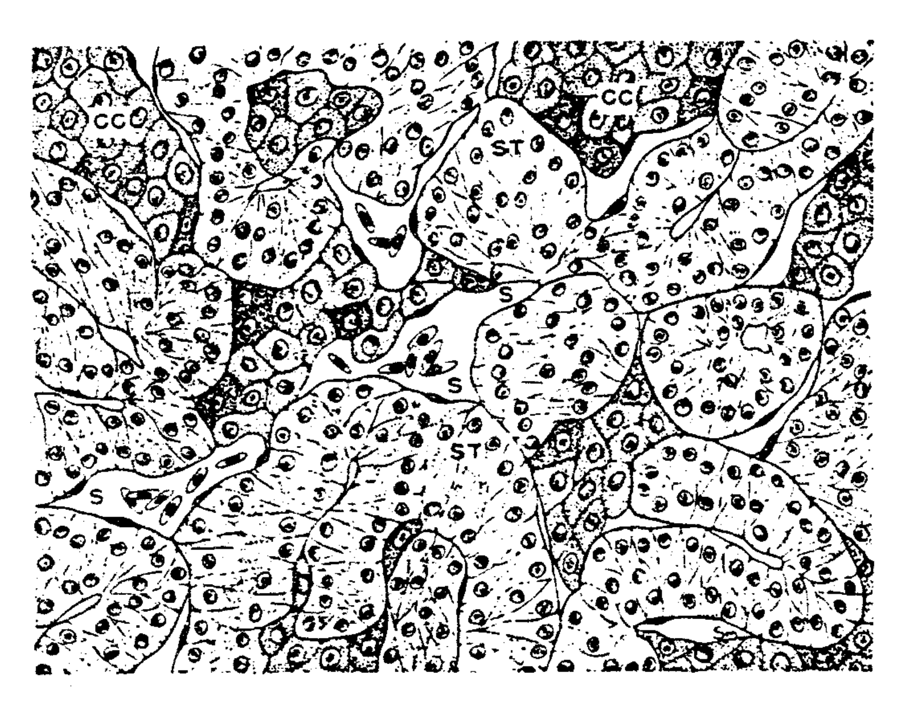
ومن الأشكال التي أوردناها للثلاثة أنواع من خلايا قشرة الأدرينال يتبين لنا إحتواء خلايا المنطقة التكويرية علي ميتوكوندريا طويلة نسبيا بحافة علي هيئة صفائح (Lammellar cristae) وهي تختلف عن الميتوكوندريا الموجودة في باقي مناطق قشرة الأدرينال . وتتشابه ميتوكوندريا المنطقة الحزمية مع مثيلتها في المنطقة الشبكية .

التركيب الخلوي للنخاع :

يقع النخاع بعد القشرة مباشرة مع وجود إتصال غير منتظم بينهما . ويتكون النخاع من مجاميع من الخلايا المتعددة الجوانب مرتبه كلها حول الجيوب الوريدية Venous sinuses وتحتوي خلايا النخاع التي تكون عادة مدعمة بألياف دقيقة علي حبيبات تعطي التفاعل الكرومافيني Chromaffin reaction الذي ينتج عن أكسدة الكاتيكولامينات (الأدرينالين والنورأدرينالين).ويمكن تمييز القليل من العقد السمبثاوية المتشابهة إلي حد كبير مع خلايا النخاع الأخري المحببة.ويظهر بين خلايا النخاع العديد من الأوردة الصغيرة والشريانيات

وفي الثدييات ـ توجد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين بأعداد أكثر من أعداد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي النورأدرينالين .

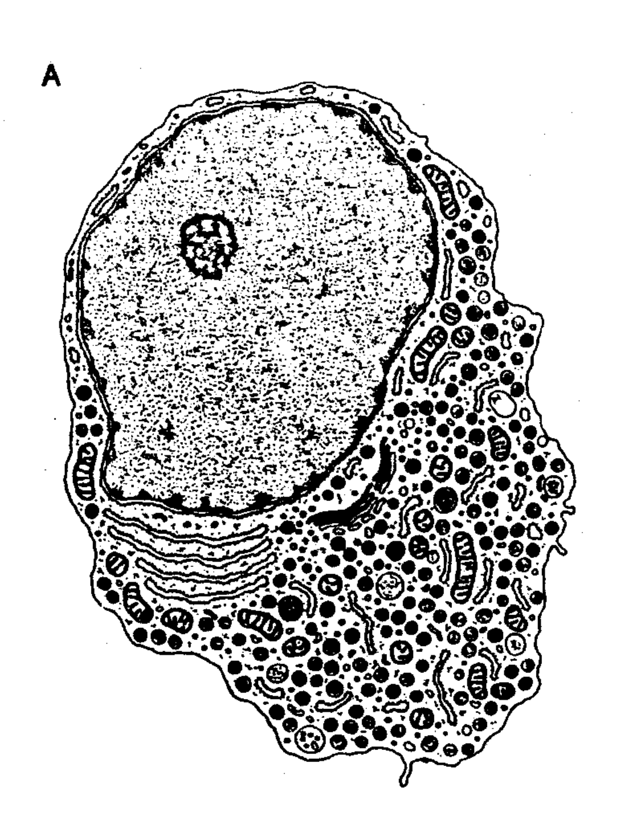
ويوضح الشكل التالي تركيب النخاع في الدجاج . وترمز الحروف(CC) للخلايا الكرومافينية والحرف (S) للجيوب الوريدية والحروف (ST) لخلايا Steroidogenic tissue



وفي الثدييات ـ توجد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين بأعداد أكثر من أعداد الخلايا الكرومافينية المحتوية علي النورأدرينالين .

ويمثل الشكل التالي التركيب المثالي لكلا النوعين من الخلاياالكرومافينية

اولا : الخلية الكرومافينية المحتوية علي الأدرينالين :



ثانيا : الخلية الكرومافينية المحتوية علي النورإبنفرين :

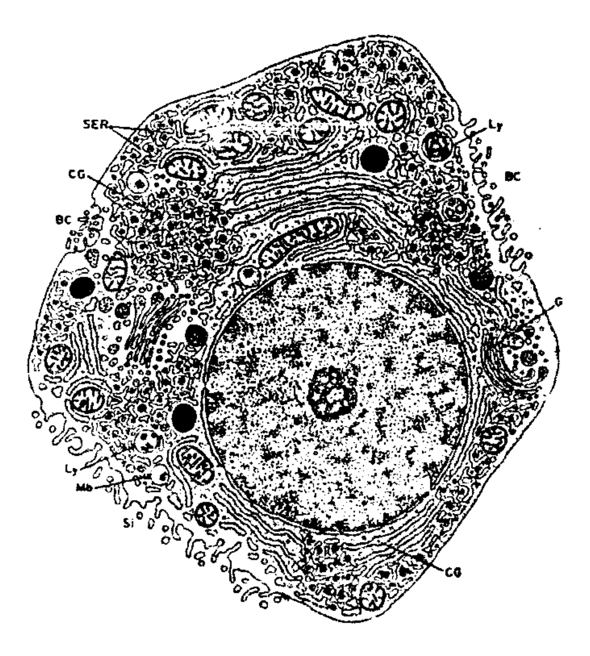
B



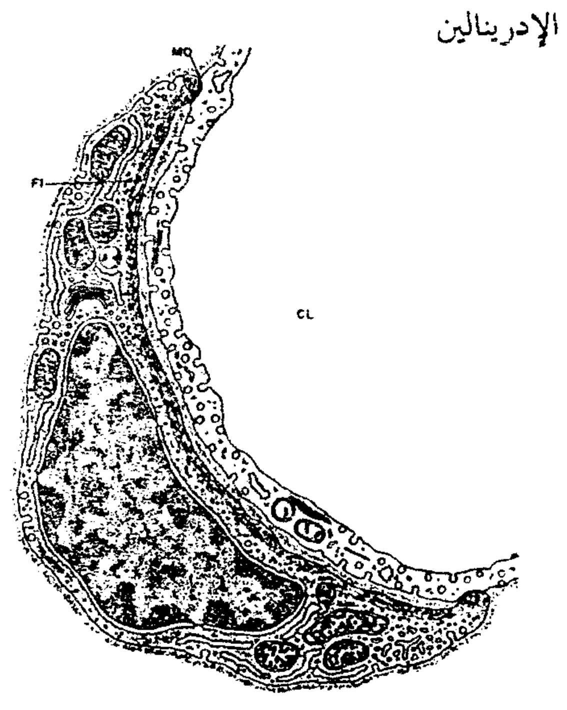
ويلاحظ وجود العديد من السمات الخلوية المشتركة بين النوعين من الخلايا . وتتميز الخلية بأنها متعددة الجوانب محتوية علي نواة كبيرة مستديرة بها واحدة أو أكثر من الأنوية .ويحتوي سيتوبلازم تلك الخلايا علي العديد من الحبيبات المحتوية علي الكاتيكولامين .

وتوجد الخلايا الكرومافينية أيضا في الكلية والخصي والمبايض والكبد والقلب والقناة المعدية المعوية . كما توجد هذه الأنواع من الخلايا في الأجسام الأورطية والسباتية والتي لها وظيفة خاصة كمستقبلات كيميائية (Chemoreceptors) .

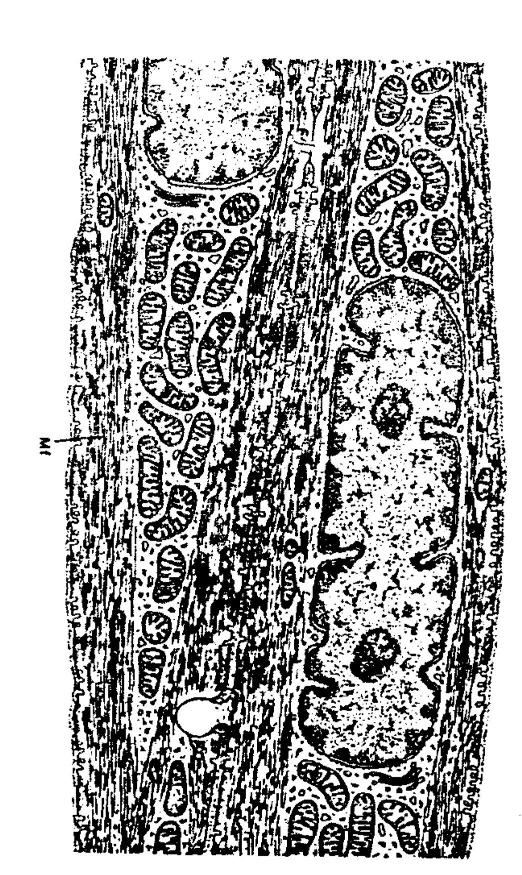
وتعتبر خلايا الكبد هي الخلايا المتأثرة بالأدرينالين . ويمثل الشكل التالي التركيب الدقيق لخلية من خلايا الكبد المتأثرة بالأدرينالين . لاحظ أن (SER) تعني الشبكة الإندوبلازمية الناعمة والـ (CG) تعني فراغ الشبكة الإندوبلازمية و(G) تعني أجسام جولجي و(LY) تعني الليسوسوم والـ (BC) تعني قنية صفراوية والـ (Mb) يعني الجسم الدقيق .



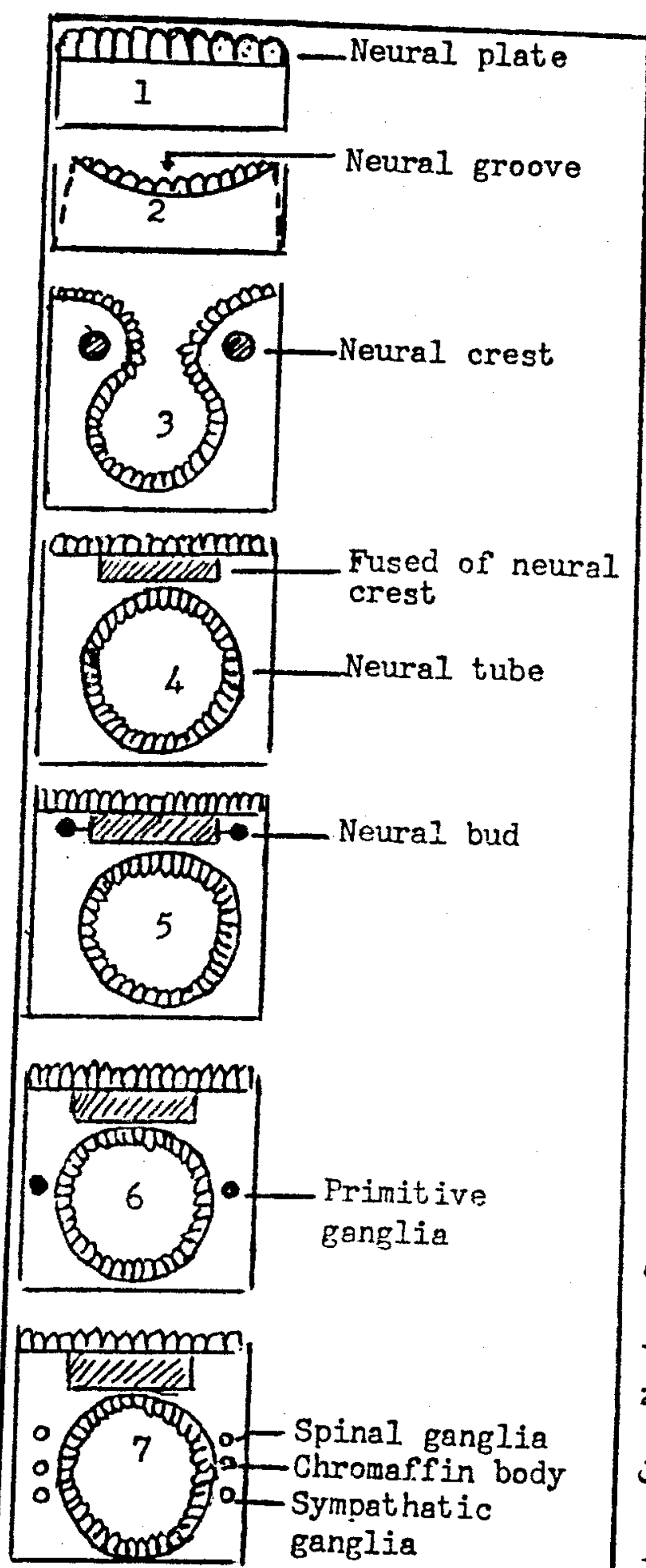
وتعتبر خلايا الطبقة الطلائية الداخليـة للشـريانيات والأوعيـة الدموية والـتي تسـمي خلايا الـ (Pericytes) وخلايا العضلات الناعمة لأوعيـة الدموية مـن الخلايـا المتـأثرة بهرمـون الإدرينالين



خلية الـ (pericytes)



خلية العضلة الناعمة



وتتميز غشاء خلايا الـ (Pericytes) بإحتوائها علي مستقبلات ألفا α - receptors التي - يودي إرتباط الهرمون بها إلي تحريك الأيونات داخل وخارج الخلية فتنشط العناصر المتقبضة للخلية(Contractile elements) لتغيير حجم الفراغ الداخلي للوعاء الدموي أما خلايا العضلات الناعمة فإنه من الصعب معرفة السلوك المتقبض بها علي أساس مشابه لما يحدث في العضلات المخططة .

التطور الجنيني لغـــدة الأدرينال :

تختلف كل من القشرة والنخاع من حيث المنشأ الجنيني . فمنشأ النخاع من الإكتودرمي (Neuroectodermal origin) أما منشأ القشرة فهو ميزودرمي (Mesodermal) يبدأ تكوين النخاع بتكوين الصفيحة العصبية (Neural plate) في الجزء الأمامي لطبقة الإكتودرم . تنبعج الصفيحة العصبية بعد ذلك مكونة الشق العصبي (Neural groove) ويستتبع ذلك تطور ونمو الخلايا الموجودة في مقدمتة الأمامية مكونة تصالين عصبيين (Neural crest) التي تكونان متباعدتين عن بعضهما في بادئ الأمر

ثم بلتحمـــان بعد ذلك نتيجة لحدوث إنقسام في خلايـــاها مكونـــة أنبوبـة تعـرف باللأنبوبـــة العصبية (Neural tube) والتي لا تنفصل تماما عن الإكتودرم بل تظل متصلة به عن طريق الـ(Fused of neural crest) الذي ينشأ به زوج من البراعم العصبية (Neural buds) التي سرعان ما تنفصل عن الـ (Fused of neural crest) لتكـون مـا يعـرف بـالعقدة العصبيـة الأولية (Primitive ganglia) تتحرك العقدة العصبية الأولية إلي الناحية البطنيـة حيث تصبح بعد ذلك علي جانبي الأنبوبة العصبية . ونتيجة لحدوث إنقسام وتضاعف في العقـدة الأوليـة يتكون جسمان يعرف الأول منها بالجسم الخلوي المحب للتلوين(Chromaffin cell body) أما الثاني فيعرف بالعقدة السمبثاوية (Sympathatic ganglia) ويكـون الجـزء المتبقـي العقـدة الشوكية (Spinal ganglia) . يهاجر الجسم المحب للتلوين (Chromaffin cell body) عـن طريق الوريد الأدرينالي ويصل إلي القشرة حيث يخترقها مكونا نخاع الأدرينال.

أما قشرة الأدرينال فتنشأ مـن الـ (Coelomic epithilium) الموحـود في الزاويـة المحصورة بين الغدة الجنسية والمساريقا الظهري للأمعاء .

الأمـــــداد الدموي للغـــدة :

تغذي الغدة بالدم الشرياني عن طريق فروع تأتي لها من الشرايين الآتية :

١) الأورطـــي البطـــــني Abdominal aorta

٢) الشريان المساريقي الأمامي Superior mesentric artey

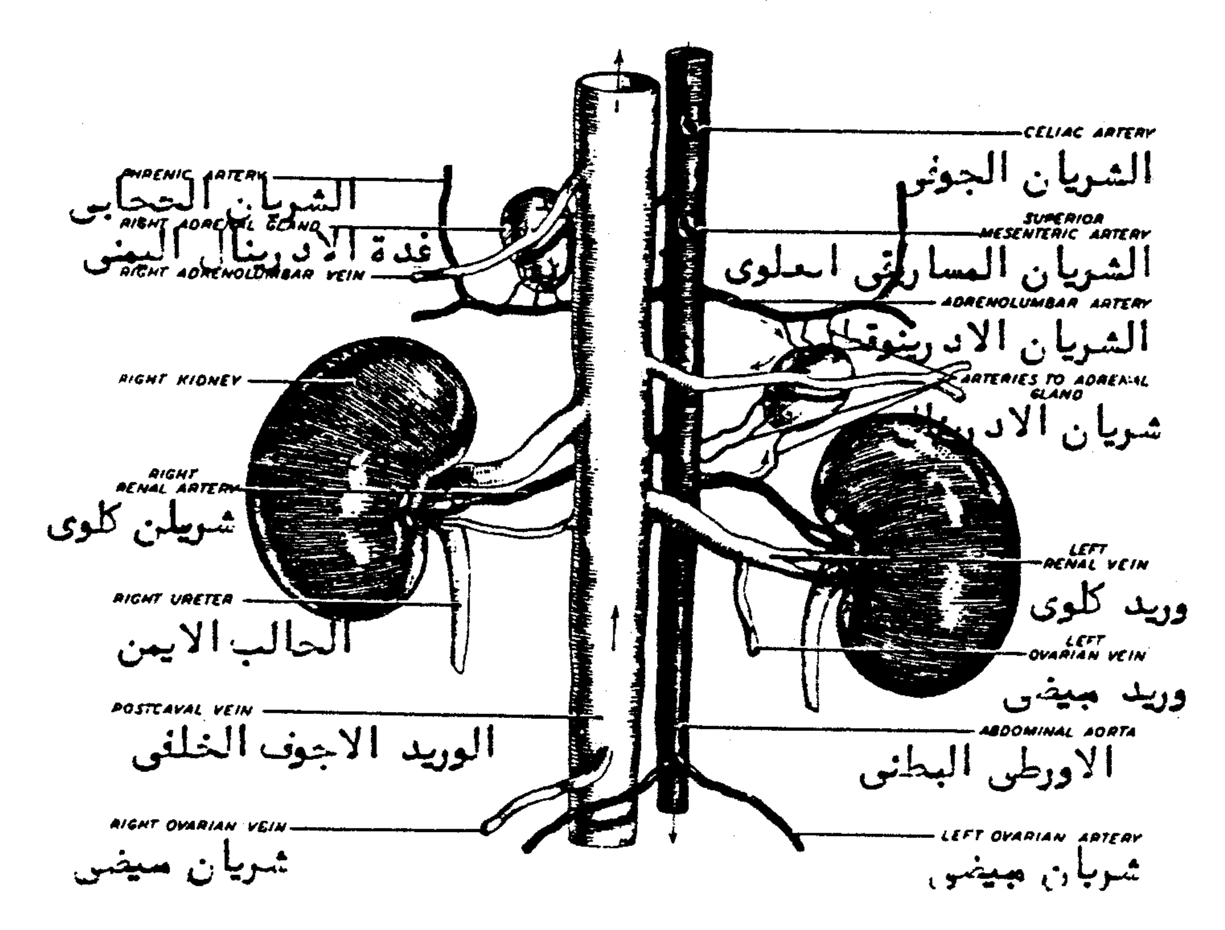
٣) شرايـين الغـدد الجنسـية Gonadal arteries

٤) الشـــرايين الكلـــوية Renal arteries

٥) الشرايـين الأدرينوقطـنية Adrenolumbers arteries

أما الـدم الوريـدي للغـدة فيصب في وريـد رئيسـي مركـزي هـو الوريـد الكلـوي (Renal vein) عـن طريـق الأوردة القطنيـة الأدرينالية (Adrenolumbers) والـذي يصب بدورة في الوريد الأجوف السفلي inferior vena cava

ويمكن تصوير الإمداد الدموي للغدة بالرسم التخطيطي التالي :



الإمـــــداد العصبي للغـــــدة :

تحتوي كبسولة الغدة علي ضفيرة من ألياف عصبية غير مغمـدة والـتي تعـرف علميـا بإســم Plexus of non - myleinated nerve fibers كمـا تحتــوي علي خلايـا عقديـة (Ganglion cells) منتشرة قادمة من الجهاز العصبي السمبثاوي . ترسل هذه الضفيرة العصبيـة ألياف رقيقة إلي القشرة حيث تنتهي نهايتها علي شـكل شبكي مكونـة مجاميع مـن الخلايـا . وتصل إلي نخاع الغدة ـ بالإضافة إلي ذلك ـ حزم من ألياف عصبية قبل عقدية مغمـدة تسـمي Bundels of pre - ganglionic fibres مكونة ضفائر كثيفة . وتنتهي عند خلايا منتشرة تشـبه إلي حد كبير الخلايا العقدية والألياف قبل العقدية السابق الإشارة إليها . ولذا يمكن إعتبارها

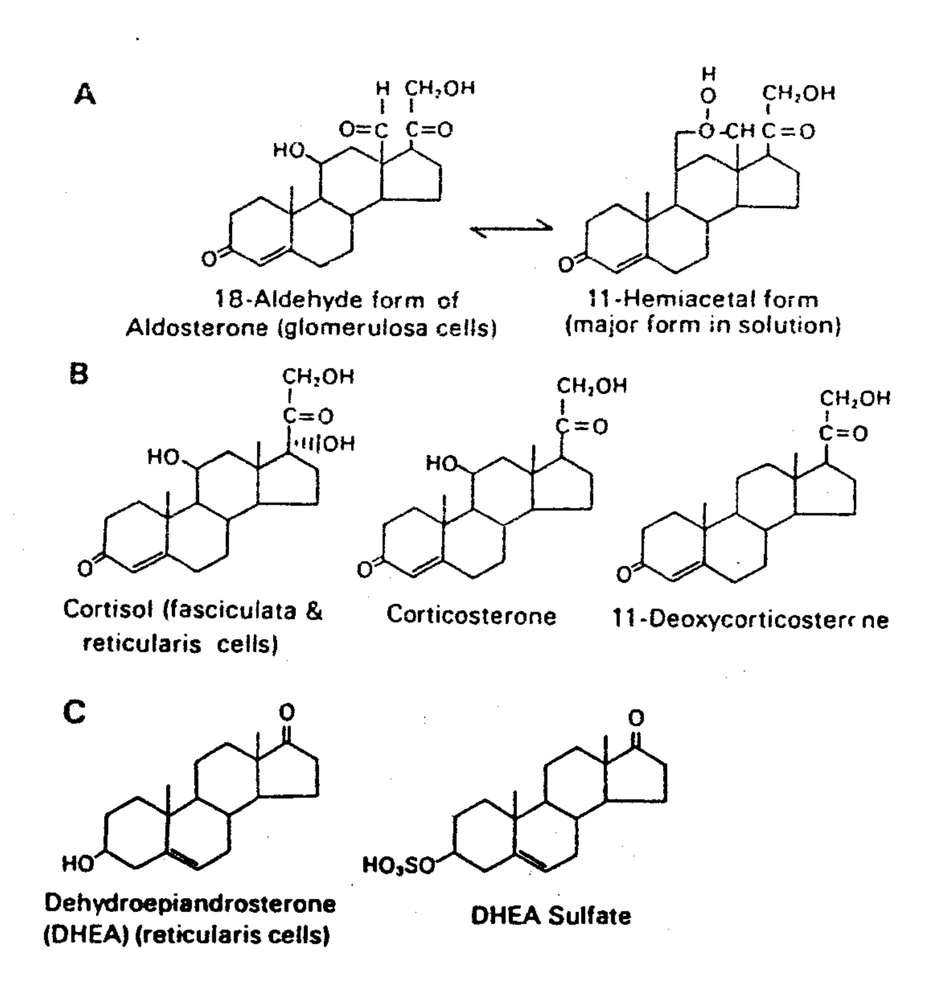
خـلايا عصبية بين عقـــدية متحورة Modified post - ganglionic nerve fibres كما هو مذكور في الكثير من المراجع العلمية . وتودي هـذه الخلايـا وظيفـة إفرازيـة حيـث ثبـت أنهـا مصدر لإفراز هرمون الأدرينـالين و النورأدرينـالين . وعمومـا يمكـن القـول أن التنبيـه العصـبي للغدة يأتي من العصب الحشوي (Splanchic nerve) .

هرمونات قشرة غدة فوق الكلية

Adrenocortical Hormones

مقـــــــدمة :

تفرز خلايا القشرة هرمونات إستيرويدية نورد التركيب البنائي لأهمها في الشكل التالي :



ويعتبر الكورتيزول (Cortisol) الهرمون الرئيسي الذي يفرز إستجابة للتعرض لأي إجهاد (Stress) أما الألدوستيرون (Aldosterone) فهو الهرمون الإستيرويدي الذي يلعب دورا هاما في التوازن المائي وتنظيم ضغط الدم علي الكلي بالمحافظة علي أيونات الصوديوم من أن تفرز في البول. وتفرز الخلايا الداخلية للقشرة هرمونا ثالثا هو Dehydroepiandrosterone (DHEA) ومشتقاته (Sulfatide and Sulfate) والذي يعرف القليل عن نشاطه الحيوي عدا أنه عبارة عن أندروجين ضعيف ويمكن أن يتحول في كثير من الخلايا بواسطة إنزيم الـ (Aromatase) إلي هرمون إلي إستروجين نشط .

وتعتبرالجلوكوكورتيكويدات (Glucocorticoids) ضرورية للحياة حيث تؤثر علي العديد من الخلايا بطرق عديدة . فهي في العادة تسبب تكوين بروتينات أوتمنع تكوين بروتينات أخري بفعلها الناسخ . وتعمل الجلوكوكورتيكويدات علي زيادة الجليكوجين في الكبد علي وجه الخصوص وزيادة مستوي جلوكوز الدم . وقد يحدث التأثير الأخير عن طريق التنبيه المباشر علي بعض الإنزيمات المحددة لمسار عملية تكوين الجلوكوز (Gluconeogenesis) وعن طريق التأثيرات السلبية للهرمون علي الخلايا الطرفية فيمنعها من أخذ الجلوكوز من الدم ويؤدي إستمرار إرتفاع مستوي الجلوكوكورتيكويدات في الدم لمدد طويلة إلي موت الخلايا القابلة للتأثر بهذه الهرمونات والتي تشمل الفقد العضلي والنقص المناعي . وقد لا تشمل التأثيرات المبكرة للجلوكوكورتيكويات نقص المناعة . فقد أشارت نتائج الأبحاث الحديثة علي إمكانية البيتا إندورفين (β - Endorfin) - والذي يفرز من الغدة النخامية ـ مع هرمون الـ (ACTH) من إظهار عمل بعض الخلايا المناعية كإستجابة لأي إجهاد . وللجلوكوكورتيكويدات تأثيرات غير محدودة علي الخلايا والتي بدونها لا يمكن للعديد من الهرمونات الأخري من المساعدة علي إنتاج بعض من البروتينات الخلوية الخاصة . ولو أن تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات الغير محدودة غير تامة الفهم حتي الآن إلا أن

تأثيرها ينحصر علي مستوي النسيج البروتيني . فلقد أظهرت نتائج الدراسات الحديثة ـ إرتباط تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات إلي حد كبير بقدرتها علي تكوين إنزيم (AMP- dependent protein kinase) وتعمل الجلوكوكورتيكويد ـ والتي يعتبر عامل قوي ضد الإلتهابات ـ علي العديد من الخلايا عن طريق ميكانيكية المستقبلات العادية ليدفعها إلي تكوين بروتين أو بروتينات تعرف بإسم الليبوموديولين (Lipomodulin) وهو مثبط لإنزيم الفوسفوليباز (Phospholipase A2) وبالتالي فهو يمنع تكوين حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) وأحماض دهنية أخري من الفوسفوليبيدات علي غشاء الخلية . وتعتبر هذه الأحماض الدهنية طلائع البروستاجلاندينات Prostaglandins والبروستاسيكلين Prostacyclines والثرومبوكسانات Thrombaxanes والليوكوترينات Leukotrienes والتي تسبب بعضها الإلتهاب والألم . ويتم منع إنتاج تلك المواد نتيجة لقدرة الجلوكوكورتيكويد علي إنتاج الليبومودولين (Glucocorticoid - induced lipomodulin) والذي يعطي للجلوكوكورتيكويد تأثيره المضاد للإلتهاب . وينبه الجلوكوكورتيكويدات إمتصاص أيونات الصوديوم في الخلايا الطلائية الأنبوبية لإمعاء الغليظة والكلي والتي تعتبر إستجابة نوعية لتلك الهرمونات . ويتأثر الإتزان المائي بمعدل إمتصاص أيونات الصوديوم . وتعطي كل هذه التأثيرات والتي تشمل التغيرات التمثيلية النوعية ـ الموت النوعي للخلايا في حالات معينة ـ التأثيرات الغير محدودة علي نطاق العديد من الخلايا ـ الخصائص التأثيرية ضد الإلتهابات عن طريق قدرتها علي إنتاج الليبومودولين ـ تأثيراته علي الإحتفاظ بأيونات الصوديوم ـ السمات الرئيسية لتأثيرات هذا الهرمون الجهازية .

وتشجع المنيرالوكورتيكويدات (Mineralocorticoids) علي إنتقال الصوديوم والبوتاسيوم المصاحبة عادة للتغيرات في الإتزان المائي . وتعتبر هذه العملية أساسية لإستمرار الحياة إلا أنها قد تحدث في بعض الأحيان في بعض الخلايا بتأثير الجلوكوكورتيكويدات .

وتعمل كل من الجلوكوكورتيكويدات والمنيرالوكورتيكودات من خلال مستقبلاتها النوعية الخاصة . إلا أنه يمكن لأحدهما - تحت ظروف خاصة — أن يرتبط بمستقبل الآخر. لذا فإنه من المتوقع أن يظهر أحدهما نفس تأثيرات الآخر وعلي الأخص عند حقن كمية كبيرة منه ويبدو أن لكلا الهرمونين القدرة علي المشاركة في إنتقال الصوديوم داخل الخلايا الطلائية الأنبوبية . وتؤثر المنيرالوكورتيكودات علي الكلي للمحافظة علي التوازن المائي عن طريق تنظيم دخول الصوديوم ويتداخل في وظيفته مع الفازوبرسين (Vasopressin) . ويتم تنظيم أيونات البوتاسيوم أيضا بواسطة المنيرالوكورتيكودات . ويعتبر إفراز هرمون الألدوستيرون بكميات فعالة تحت ظروف الإجهاد (Stress) فقط من السمات الخاصة له .

ويتمتع هرمون (Dehydroepiandrosterone) (مشتقاته الكبريتية بالذات) بكونه ذو تركيز عالي في تيار الدم . ولم يتم إكتشاف مستقبلات لهذا الهرمون حتي الآن . ويعتقد أنه المصدر الرئيسي للأندروجينات (التستوستيرون) في الإناث . ويبدو أن لهذا الهرمون أهمية في تطور الجنين وإمداد الخلايا بطلائع تكوين الإستروجين بالإضافة إلي إعطاء بعض الخلايا وظائف وقائية بطريقة غير مفهومة حتي الآن .

التخليق الحيوي الطبيعي لهرمونات قشرة غدة فوق الكلية :

تتشابه طريقة تكوين الهرمونات الإستيرويدية بصفة عامة وإستيرويدات قشرة غدة فوق الكلية بصفة خاصة متشابهة من حيث المصدر . فكلها ذات مصدر واحد وهو الكولستيرول الذي يتكون من الأسيتات كما سبق أن بينا عند الكلام عن كيمياء الإستيرويدات . وقد يكون من الممكن تكوين هذه الهرمونات من الخلات مباشرة دون أن يكون الكولستيرول مركبا أساسيا في تكوينها . ويستمر تكوين الإستيرويدات في التشابه حتي يتكون مركب إسمه (17 - OH - progesterone) بعد ذلك تختلف طريقة تكوين الهرمونات الإستيرويدية بإختلاف الأنسجة التي تنتجها.فهي في المبيض تختلف عنها في الخصية وتلك

تختلف عن قشرة غدة فوق الكلية أو الجسم الأ... ر وهو ما وضحناه في موضعه .

وتبين المعادلات الآتية طريقة التخليق الطبيعي لهرمونات قشرة غدة الأدرينال المختلفة . وتشير الحروف الموضوعة علي كل تفاعل إلي الإنزيم الخاص بهذا التفاعل وهو ما بينا إسمه أسفل هذا الشكل . وقد نقلناه عن V . H . T . James and J . Landon

Fig. 50.12 Pathways of the biosynthesis of adrenal steroids. The enzymes involved are as follows:
A, desmolase; B, Δ^5-isomerase 3β-hydroxydehydrogenase; C, 17α-hydroxylase; D, 11β-hydroxylase; E, 21-hydroxylase; F, 18-oxidase. (*After V. H. T. James and J. Landon.*)

وللإنزيم (Δ5 - isomerase -3β- hydroxydehydrogenase) دور هام جدا في التفاعلات السابقة حيث يلزم لتحويل البرجنانولون (pregnenolone) إلي بروجستيرون (progesterone) كما يلزم لتحويل (17 - hydroxypregnenolone) إلي (17 - hydroxyprogesterone) ويساعد إنزيم (11- β hydroxylase) في تكوين الكورتيزول بإدخال مجموعة (OH) علي ذرة الكربون رقم ١١ في المركب (11-deoxycortisol) وتشمل الخطوات النهائية لتكوين الألدوستيرون (Aldosterone) إستبدال الميثايل علي ذرة الكربون رقم ١٨ بمجموعة ألدهيد.

مصادر الكولستيرول وإنتاج الجلوكوكورتيكويدات :

يعتبر الكولستيرول المادة الأساسية التي يتكون منها الهرمون الإستيرويدي مباشرة . ويتم تخليق الكولستيرول أساسا في الكبد والقناة الهضمية كما يخلق بكميات كبيرة في بعض الأنسجة الأخري . ويمكن نقل الكولستيرول المخلق إلي الخلايا الطرفية كمكون من ليبوبروتينات الدورة الدموية . وتمتص الليبوبروتينات بواسطة العديد من الخلايا ومنها خلايا قشرة الأدرينال حيث يتم تحللها داخل تلك الخلايا إلي كولستيرول حر يتم تخزينه كإسترات حمض دهني للكولستيرول داخل الحبيبات الدهنية . ويتم تنشيط تحول تلك الإسترات إلي كولستيرول حر مرة أخري عن طريق التنبيه الخلوي بواسطة هرمون الـ (ACTH) الذي يقوم بزيادةمعدل تكوين الـ (cAMP) وإنزيم الإستراز (Estrase) بواسطة أيونات الكالسيوم أو عملية الفسفرة (Phosphorylation) .

ويعتبر الكورتيزول الناتج الرئيسي لخلايا المنطقة الحزمية (Zona fasciculata) في قشرة غدة فوق الكلية للإنسان . بينما يعتبر الألدوستيرون الناتج الإستيرويدي الأساسي للمنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) أما المنطقة الشبكية (Zona reticularis) فهي التي تقوم بإنتاج هرمون الـ (Dehydroepiandrosterone) ومشتقاته الكبريتية . ولقد سبق أن ناقشنا طريقة التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات من الكولستيرول . إلا أننا نود هنا من أن نقرر

أن طبيعة الناتج الإستيرويدي تكون محكومة بالتخصص النوعي للإنزيمات الـتي تنتجها خلايا كل منطقة من مناطق قشرة غدة فوق الكلية . فمثلا :

١) خلايا المنطقة الحزمية (Zona fasciculata) القدرة علي إنتاج الإنزيمات التالية :

١) ١٧ ألفا هيدروكسيلاز 17 α - hydroxylase

٢) ٢١ هيدروكسيلاز 21 hydroxylase

٣) ١١ بيتا هيدروكسيلاز 11 β - hydroxylase

حيث يكون لهذه الإنزيمات وإنزيمات أخري القدرة علي تخليق الكورتيزول .

٢) أما خلايا المنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) فليس لها القـدرة علي إنتاج إنزيم الـ ١٧ ألفا هيدروكسيلاز (17 α - hydroxylase) بل تنتج الإنزيمات الآتية :

١) ٢١ هيدروكسيلاز 21 hydroxylase

٢) ١١ بيتا هيدروكسيلاز 11 β - hydroxylase

٣) ١٨ هيدروكسيلاز 18 hydroxylase

كل هذه الإنزيمات لها القدرة علي إنتاج الألدوستيرون أكبر من الكورتيزول .

ونود هنا أن نؤكدما سبق أن ذكرناه من كون إنشقاق السلسلة الجانبية الكولستيرول تعتبر العامل المحدد لباقي خطوات تكوين الهرمونات الإستيرويدية في ميتوكوندريا خلايا قشرة غـدة فوق الكلية . وليست هذه العملية ببسيطة أو تتكون من خطوة واحدة من التفاعلات بل أنها قد تشمل العديد من الخطوات التي يلزمها قرابة أربعة إنزيمات مختلفـة كما سبق أن بينا عند كلامنا عن التخليق الطبيعي للإستيرويدات . ويتحدد نـوع الهرمـون الإستيرويدي التي تقـوم خلايا قشرة غدة فوق الكلية المختلفة بإنتاجها علي نوع الإشارة الصادرة لتلك الخلايا وعليه فيقوم هرمون الـ (ACTH) بتنبيه خلايا المنطقة الحزمية والشبكية لإنتاج الكورتيزول وهرمون الـ Dehydroepiandrosterone أما تنظيم أفراز الألدوستيرون فسيتم مناقشته لاحقا .

هرمون إفراز الهرمون المنبه لقشرة غدة فوق الكلية :

Corticotropin Releasing Hormobe (CRH) :

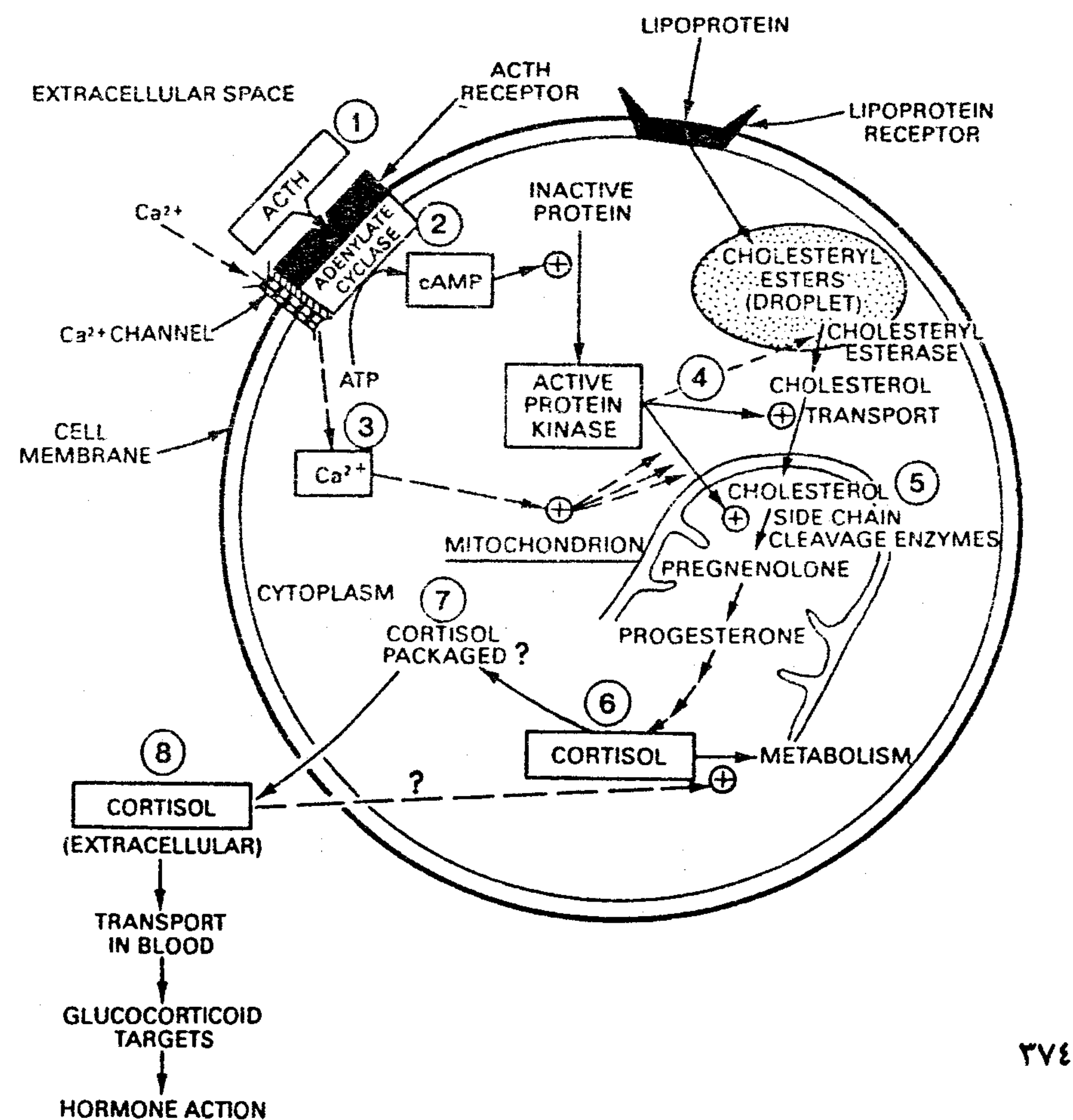
يتكون هرمون الـ (CRH) من سلسلة واحدة مستقيمة مكونة من ٤١ حمضا أمينيا سبق أن أوضحنا تتابع الأحماض الأمينية فيها . ويتم تخليق الـ (CRH) في الهيبوثالاماس نتيجة لحدوث إشارات عصبية خاصة من الجهاز العصبي الطرفي (Limbic system) . ويتم إفراز الـ (CRH) من خلايا خاصة في الهيبوثالاماس ليصل إلي الدورة البابية المغلقة التي تربط الهيبوثالاماس بالنخامية الغدية ليؤثر علي الأخيرة لإفراز هرمون الـ (ACTH) . إلا أنه يبدو وجود نشاط خاص لهرمون الـ (CRH) في أنسجة أخري مثل قشرة المخ والكبد .

ميكانيكية فعل هرمون الـ (ACTH) :

كما سبق أن ذكرنا فإن الـ (ACTH) عبارة عن هرمون ببتيدي يفرز من النخامية الغدية كإستجابه لإفراز هرمون الـ (CRH) من الهيبوثالاماس . ويتركب الـ (ACTH) من ببتيد مستقيم السلسلة يحتوي علي ٣٩ حمضا أمينيا . ويتماثل تتابع الأحماض الأمينية من ١ : ١٣ في كل من الـ (ACTH) وهرمون (α MSH) . كما يتشابه تتابع الأحماض الأمينية من ١١ : ١٧ لهرمون الـ (β - MSH) مع تتابع الأحماض الأمينية من ٧ : ١٠ لهرمون الـ (ACTH) ويؤدي هذا التشابه التركيبي بين الـ (ACTH) وهرموني (α and β MSH) إلي الإعتقاد بوجود علاقة تكوينية في إنحدار كل من الـ (ACTH) والـ (MSH) من مركب طليعي مشترك (Common precursor) إلا أنه يبدو أن خلاياالنخامية الغدية المعروفة بإسم الـ (Corticotrophic cells) في الإنسان تفرز الـ (ACTH) والبيتاإندورفين فقط . ويحدث صبغات الجلد المميزة لتأثير هرمون الـ (MSH) في حالات نقص إفراز هرمون الـ (ACTH) . ولا يعرف علي وحه التحديد كيف يفرز هرمون الـ (MSH)في هذه الحالة غير أنه من الممكن تكوين الـ (α MSH)من تحلل الـ (ACTH).ونود هنا أن نعيد إلي الأذهان ما سبق ذكره

من تكون كل من الـ (ACTH) والـ (MSH) والـ (lipotropin - α) مـن تعبـير جيـني واحـد حيث يكون هذا الجين حمض نووي ريبوسومي رسول (mRNA) يـترجم إلي مركـب قبـل بروتيني (Preprotein) يعرف بإسم (Opiocortin precursor) أو (Proopiomelanocortin)

ويرتبط هرمون الـ (ACTH) ـ بعـد إفـرازه في تيـار الـدم مـن الخلايـا المكونـة لـه في النخامية (Corticotrophic cells) ـــ بمستقبلة الخـاص الموجـود علي خلايـا الطبقـة الحزميـة والطبقة الشبكية في قشرة غدة فوق الكلية وذلك تحت تأثيرالفعل المنبه لهرمون الـ (CRH) مـن الهيبوثالاماس. عندئذ تحدث في تلك الخلايا من قشرة غدة فوق الكلية إستجابات وتفـاعلات تؤدي إلي تكوين وإفراز الكورتيزول علي النحو الذي يمكن إجماله تصويريا في الشكل التالي .



من هذا الشكل يتضح أنه عند تمام حدوث إرتباط بين الـ (ACTH) ومستقبله الموجود علي الغشاء الخلوي لخلايا المنطقتين الحزمية والشبكية من قشرة غدة فوق الكليـة يحـدث تفـاعلات وإستجابات خاصة في تتابع نوجزه في الثمانية خطوات التالية مرتبة رقميا كما في الشكل .

١) تنبيه إنزيم الـ (Adenylate cyclase) وتكوين الـ (cAMP) من الـ (ATP) .

٢) قد يحدث تنبيه قنوات الكالسيوم (Calcium chanell) أيضا .

٣) يزداد معدل دخول أيونات الكالسيوم إلي داخل الخلية فيرتفع تركيزها في السيتوبلازم .

٤) و ٥) يودي إرتفاع مستويات الـ (cAMP) إلي تنشيط إنزيم الـ (Protein kinase) الذي يقوم بفسفرة بروتينات معينة مما يودي إلي التحلل المائي(hydrolysis)لإسترات الكولستيرول بواسطة إنزيم (Cholesterol estrase) إلي كولستيرول مما يزيد من إنتقـال الكولستيرول إلي الميتوكوندريا فيزداد معدل تخليق إنزيمات إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول المسماه Cholesterol side chain cleavage enzymes (CSCCE) في الميتوكوندريا . ويعتـبر معدل تكوين هذه الإنزيمات زيادة أو نقصا من العوامل المحددة لتخليق الكورتيزول .

٦) وقد يودي إرتفاع أيونات الكالسيوم الحرة في السيتوبلازم إلي تنبيه التفاعلات المودية إلي تكوين الكورتيزول: كولستيرول ← برجنانولون ← بروجستيرون ← كورتيزول

٧) يفرز الكورتيزول المتكون إلي خارج الخلية إلي الفراغ البين خلوي Extracellular space

٨) وقد يكون لإرتفاع مستوي الكورتيزول في الفراغ البـين خلوي تأثـير إغتذائي عكسي سالب (Negative feedback effect) علي خلايا غدة فوق الكلية عن طريق زيـادة معدل تمثيل الكورتيزول داخل تلك الخلايا حيث يتحول إلي صورة غير نشطة وقد يتـم ذلك نتيجة لزيادة معدل نشاط أو تكوين إنزيم الـ(5 α -reductase) داخل تلك الخلايا

٩) ينتقل الهرمون بواسطة الدم حيث يصل إلي الخلايا المستهدفة والـتي يحتوي غشاؤها علي مستقبلات خاصة بالكورتيزول . عندئذ يبدأ الكورتيزول في إظهار تأثيراته البيولوجية .

ميكانيكية إفراز الجلوكوكورتيكويدات Mechanism Of Glucocorticoids secretion

يتم إفراز الجلوكوكورتيكويدات علي مستويين هما : تكوين الهرمونات الإستيرويدية ثم إفراز تلك الهرمونات . ويشمل المستوي الأول إنتقال تلك الهرمونات من الميتوكوندريا إلي سيتوبلازم الخلية أما المستوي الثاني فيمثل خروج أو إفراز الهرمونات خارج الخلية المنتجة له . وتشمل عملية الإنتقال أو الإفراز إنتقال البرجنانولون من الميتوكوندريا إلي السيتوبلازم لصبح تحت تأثير إنزيم الميكروسوم المعروف بإسم الـ 3β-hydroxy-steroid dehydrogenase الذي يحوله إلي بروجستيرون ويقع كل من : إنزيم الـ 21 hydroxylase وإنزيم الـ 17 α hydroxylase أيضا في الميكروسومات وهي التي تقوم بتحويل البروجستيرون إلي 17 α hydroxydeoxycorticosterone لتكوين الكورتيزول . ويتم خروج الكورتيزول المتكون خارج خلايا الميتوكوندريا ثم إلي خارج الخلية إلي الدورة الدموية غير أنه من غير المعروف طرق حدوث إنتقال الكورتيزول علي أي من المستويين السابقي الذكر حتي الآن . إلا أنه يعتقد أن لأيونات الكالسيوم دورا لا غني عنه في عملية إفراز الهرمون كما أنه يساعد علي إتصال الحبيبات الإفرازية بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي للخلية المفرزة

إنتقال الجلوكوكورتيكويدات داخل الدم Transpot of glucocorticoids in the blood

يوجد بالدم جلوبيولين خاص يعرف بإسم الجلوبيولين القابل للإرتباط بإستيرويدات القشرة (CBG) Corticosteroid binding globulin والذي أحيانا ما يسمي بالترانس كورتين (Transcortin) ويتم تخليق هذا البروتين في الكبد ثم ينتقل إلي الدورة الدموية .

ولهذا البروتين قدرة فائقة للإرتباط بالكورتيزول في تفاعل عكسي كالآتي :

$$CBG + Cortisol \leftrightarrow CBG\ Cortisol$$

وترتبط النسبة العظمي من الكورتيزول بالبروتين في الدورة الدمويةوتبقي كمية بسيطة جدا من الهرمون حرة دون إرتباط والتي تدخل إلي الخلية المستهدفة عن طريق الإنتشار. وتتناسب

كمية الهرمون الحـــر الداخــلة إلي الخلية المستهدفة مع عدد المستقبـــلات الخاصة بالهرمون في سيتوبلازم تلك الخلية والتي تكون خالية من الإرتباط بالهرمون . وتنفرد كمية من الهرمون مـن المركب CBG Cortisol مساوية للكمية من الهرمون الحر التي دخلت إلي الخلية المستهدفة .

الأفعال الإغتذائية العكسية للجلوكوكورتيكويدات :

لهرمـون الكورتـيزول تأثـيرات إغتذائيـة عكسـية علـي التأثـيرات الهرمونيـة المختلفـة المرتبطة بالتغيرات الناتجة عن الإجهاد . وتزداد هذه التأثيرات الإغتذائية بزيادة كمية المفرز مـن الهرمون نتيجة للتنبيه الحادث من الـ (ACTH) وعليه فتشير المحور الإغتذائـي العكسـي طويـل المدي أو الـ (Long feedback loop) إلي تأثير زيادة إفراز الكورتـيزول علي الجهاز الطـرفي (Limbic system) وعلي كل من الهيبوثالاماس والنخامية الغدية . ويتمـيز التأثـير الإغتذائـي العكسي للكورتيزول علـي تثبيـط (ACTH) . وعمومـا فتتوقـف تلـك التأثـيرات علـي كميـة مستقبلات الكورتيزول الموجودة علي الجهاز الطرفي والهيبوثالاماس والنخامية الغدية .

التأثيرات البيولوجية للجلوكوكورتيكويدات :

يلعب الكورتيزول دورا هاما في تمثيل كل من الكربوهيدرات والبروتينات والدهون في الجسم . فيؤدي نقصة إلي إنخفاض واضح في تركيز جلوكـوز الـدم (Hypoglycaemia) كمـا يزيد من الحساسية للإنسيولين مع إنخفاض في كمية جليكوجين الكبد . وعلي العكـس يـودي زيادة إفراز الكورتيزول إلي زيادة جلوكوز الدم (Hyperglycaemia) مع زيادة كميته في البول (Hyperglycosuria) وزيادةجليكوجين الكبدمع زيادة الحساسـية للإنسـيولين . وعليـه يمكـن القول أن للكورتيزول تأثير كبير في زيادة تكوين الجليكوجين من الأحماض الأمينية الناتجة مـن تحلل البروتينـات.كمـا يقلـل مـن مقـدرة الأنسـجة علـي إمتصـاص الجلوكـوز.ويزيـد إرتفـاع البيروفات في الدم مقدرة الكبد علي تحويلها إلي جلوكوز.وعليه فقد تكـون زيـادة الجلوكـوز الناتجة عن زيادة كمية الكورتيزول إما عن طريق مواد نتروجينية أو مواد غير نتروجينية .

ويشجع الكورتيزول هدم البروتينات مما يؤدي إلي ضعف نمو العضلات وقلة سمك الجلد .

ويؤدي الكورتيزول إلي إعادة توزيع الدهن بالجسم حيث يترسب الدهـن في مناطق محددة بالجسم كمؤخرة الرأس والبطن . كما يزيد الكورتيزول من لبيبدات الـدم عنـد مرضـي السكر مع إرتفاع في الأجسام الكيتونيـة . ولكـن لا تحدث التغيرات الأخيرة في الأشخاص العاديين وذلك لزيادة إفراز الإنسيولين في هذه الحالة مما يمنع ظهور تلك الأعراض .

وللكورتيزول تأثير مضاد للهرمون المانع لإدرار البول (ADH) لما له من تأثيرعلي تقليل قدرة الأنيبيات الكلوية علي إعادة إمتصاص الماء من البول . كما يؤدي الكورتيزول إلي تقليل الفقد في الصوديوم والكلوريد مع لإفراز البوتاسيوم من الكلي .

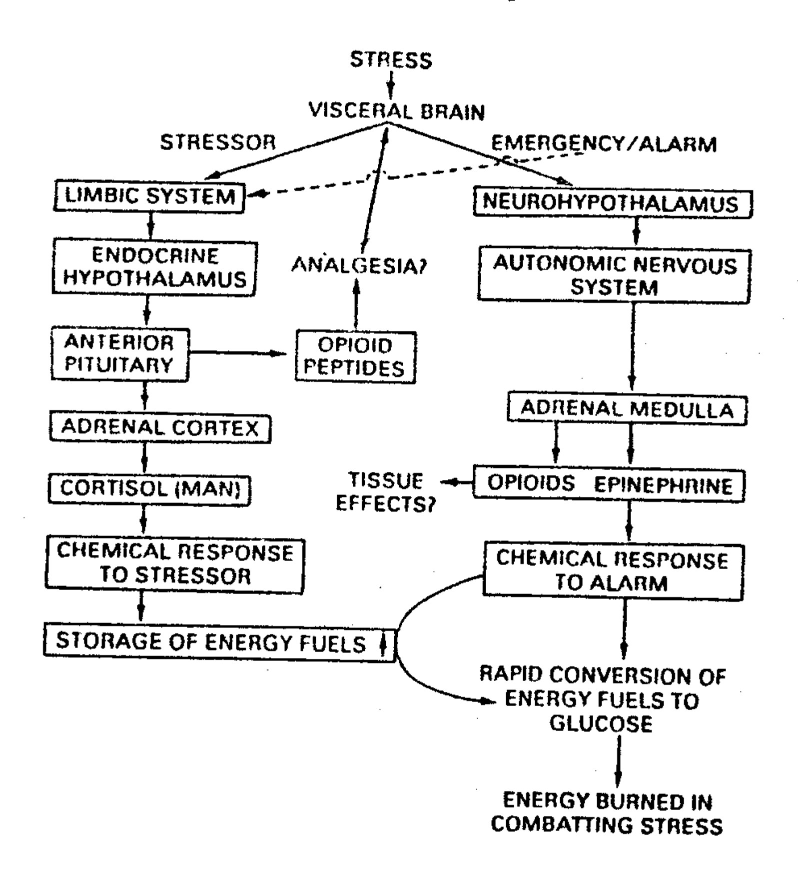
ويزيد الكورتيزول من حموضة العصارة الهضمية كما يزيد إلي حد ما من إنتاج إنزيم البيسين كما يشجع علي زيادة مقدرة الأمعاء علي إمتصاص الدهون الغذائية .

أما تأثير الكورتيزول علي الدم فينحصر في أنه يزيد العـدد الكلـي للكرات الدموية البيضاء وذلك بسبب زيادة معدل تكوينها بينما يقل عدد الكرات الليمفاوية .

عـــلاقة الجلوكوكورتيكويدات بالإجهـــاد :

تفرز الجلوكوكورتيكويدات يوميا بكميات كبيرة نسـبياحيث يظهر إستجابات الجسم الكيميائية الرئيسية للإجهاد . ويحتوي تيار الدم للحيوان المعرض للإجهاد لفـترة طويلـة علي كميات عاليـة مـن الكورتـيزول عنـد مقارنتـه بـالحيوان الغـير معـرض للإجهـاد . ويؤثـر الكورتيزول علي العديد من خلايا الجسم بدرجة تتوافق إلي - حد لا يقبل الشك — مع عـدد مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات الموجودة في الخلايا . وتعتبر خلايا الكبد مـن أهـم الخلايـا المحتوية علي أعداد كبيرة من تلك المستقبلات .يليها الخلايا الليمفاوية وخلايا الغدد التيموسـية والكلي. كمـا قـد تبـدي كثيرمن الأنسـجة إحتوائهـا علـي عـدد كـافي مـن مسـتقبلات الجلوكوكورتيكويدات يمكنها من الإستجابة لتأثيرات الإجهـــاد وعلي الأخص ما كان منه

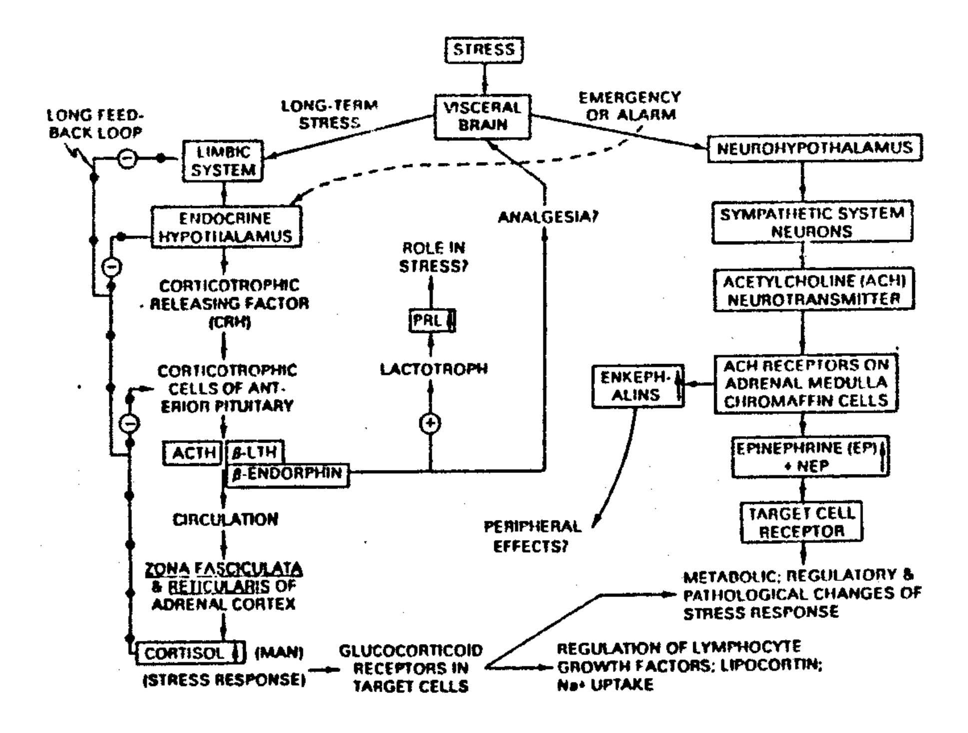
لمدة طويلة . وفي الحقيقة يبدو أن معظم الأنسجة في الحيوات تحتوي علي كميات معقولة مــن المستقبلات مما يجعل من الممكن من الناحية النظرية أن يكون لخلايا كل الأنسجة القابلية للتأثر بالإجهاد. ولقد أوضحت بعض الدراسات الحديثة علي إحتواء خلايا الحويصلة الصفراوية وخلايا كيفر Kupffer cells في الكبد علي كميات قليلة من المستقبلات كما تحتوي النخامية المتوسطة (Pars imtermedia) علي أعداد قليلة بل يكاد يخلو من المستقبلات . وقد يختلف الإجهاد طويل المدي Long term stres عن الإجهاد قصيرالمدي Short term stress حيث يكون الإجهاد في الحالة الأخيرة ناتجا عن الفزع أو الخوف . حيث يقع تنظيم التغيرات الناتجة عن الفزع دقيقة بدقيقة تحت تأثير الهرمونات الكاتيكولامينية وعلي الأخص الأدرينالين الذي يفرز من نخاع غدة فوق الكلية . ويتم تنظيم إفراز الأدرينالين بواسطة الجهاز العصبي الذاتي (Autonomic nervous system) . ويؤدي كل من الإجهاد قصير المدي والإجهاد طويل المدي إلي إفراز الجلوكوكورتيكويدات . ويمثل الشكل التالي مسار تأثيرات الإجهاد طويل المدي والإجهاد قصير المدي علي إفراز كل من الكورتيزول والأدرينالين (الإبينفرين) .



وسميت الجلوكوكورتيكويدات بهذا الإسم لما لها من تأثير علي عمليات تخزين الجزيئات الكربوهيدراتية الكبيرة علي صورة إمدادات للطاقة (جليكوجين) بحيث يمكن سحبه وتحويله إلي جلوكوز دقيقة بدقيقة بواسطة الإبينفرين (الأدرينالين) للإستعمال اللحظي للطاقة لمواجهة الخوف أوالفزع أو الإنفعالات العصبية (Fight , Flight and Fright) ويشارك العديد من الهرمونات الأخري في مواجهة الإجهاد والتي تشمل الجلوكاجون وهرمون النمو والبرولاكتين والبيتا إندورفين والفازوبرسين والأنجيوتنسين II والبروستاجلاندينات .

ويمكن تمييز نوعين من الإجهاد الأول الإجهاد ذو المدي الطويل Long -term stress والذي يسبب إفراز الجلوكوكورتيكويدات من قشرة غدة فوق الكلية مثل البرد الشديد وإستمرار الصوت العالي والجروح والحروق الخطيرة والتغيرات البيئية التي تتطلب التأقلم عليها وما يترتب علي ذلك من آثار خطيرة إذا لم يتمكن الكائن الحي من التأقلم عليها . أما الفزع أو الإجهاد الفجائي ذو المدي القصير Short - term stress ـ الذي قد يشمل نوع من المفاجآت الغير طبيعية مثل الخوف من حدوث حدث معين ـ فيسبب إفراز اللإبينفرين أو النورإبينفرين من نخاع غدة فوق الكلية وهو ما صورناه في الشكل التخطيطي السابق .

ويمكن تصوير الإستجابات والتفاعلات المختلفة التي تحدث نتيجة الإجهاد فيما يلي :



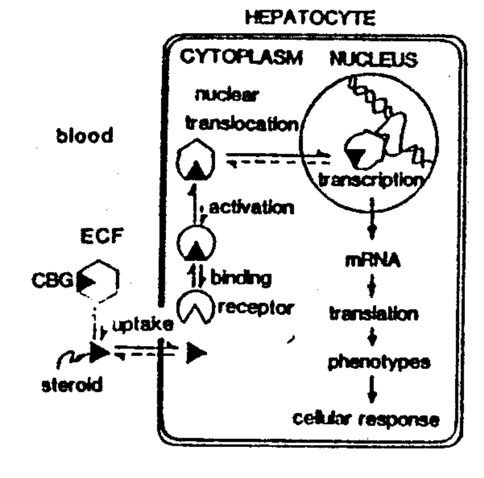
وسيتم مناقشة دور الكاتيكولامينات (الإبينفرين والنورإبينفرين) تفصيلا عند الكلام عن نخاع غدة فوق الكلية . إلا أننا أشرنا إليها في هذا المقام لما لها من دور في تفاعلات الإجهاد الفجائي (أو قصير المدي) بجانب الدور الذي تقوم به الجلوكوكورتيكويدات . وتنظم التغيرات التمثيلية الناتجة من زيادة إفراز الجلوكوكورتيكويدات (مثل الكورتيزول) بالكمية المتاحة من المستقبلات البروتينية لتلك الهرمونات الموجودة في سيتوبلازم الخلايا المستهدفة لفعلها مثل خلايا الكبد والخلايا الليمفاوية للغدة التيموسية وخلايا النسيج الدهني وخلايا الكلي والنخامية الغدية ومختلف أجزاء المخ .

فقد المناعة بالجلوكوكورتيكويدات Immuno suppression by glucocorticoids :

تقع الخلايا المتخصصة في إنتاج الجلوبيولين المناعي (Immunoglobulin) بين الأنواع العديدة من الخلايا التي تضمحل ثم تموت تحت تأثير إرتفاع مستويات الجلوكوكورتيكويدات. وبذا يتأثر إنتاجالأجسام المضادة — إلي حد كبير — بالجلوكوكورتيكويدات . ويؤدي إرتفاع مستوي الجلوكوكورتيكويدات في الدم إلي زيادة أعداد الخلايا المنتجة للجلوبيولين المناعي . غير أنه تتناقص الإستجابات المناعية عند المعاملة بكميات كبيرة ولمدد طويلة بالجلوكوكورتيكويدات . وقد يرجع ذلك إلي فقد خلايا المناعية لقدرتها علي تكوين إنزيمات الـ (Lymphokinase) والـ (Monokinase) الازمة لإنتاج الأجسام المضادة .

تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات علي خلايا الكبد :

يوضح الشكل التالي التأثيرات البيولوجية للكورتيزول علي الخلية الكبدية :



ويتضح من هذا الشكل أنه بعد دخول الكورتيزول داخل الخلية الكبدية عن طريق الإنتشار وبعد إرتباطه بمستقبلة الخاص الموجود في سيتوبلازم تلك الخلية – يتنقل الهرمون المرتبط بمستقبله داخل نواة الخلية حيث ينبه تكوين الـ (mRNA) الذي يقوم بتخليق بعض البروتينات (الإنزيمات) التي تكسب تلك الخلايا المقدرة علي إظهار إستجابات خلوية لفعل هرمون الكورتيزول . والتي يمكن تلخيصها فيما يلي :

١) زيادة تخليق البروتينات ـ بصفة عامة ـ في الخلية الكبدية .

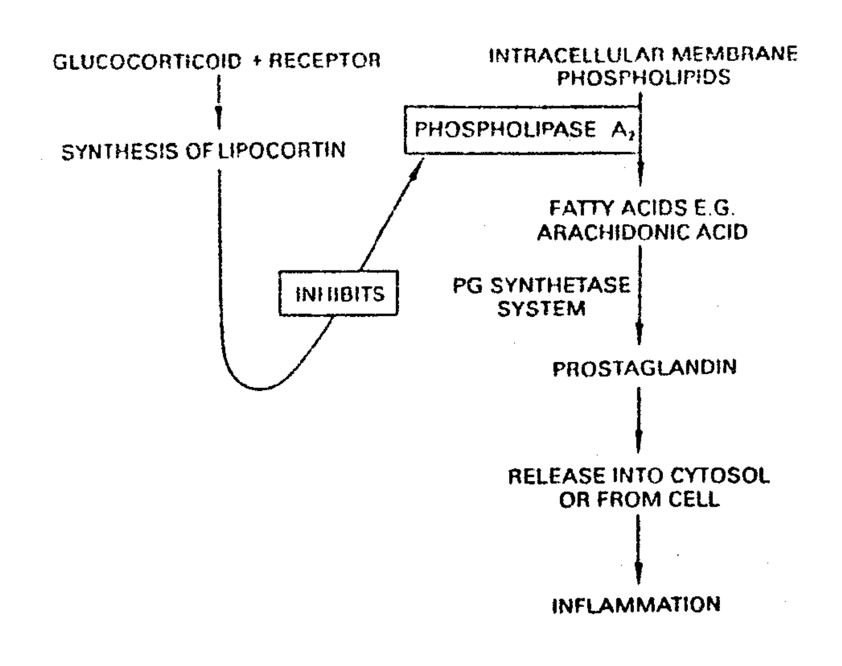
٢) خفض معدل الإستفادة من الجلوكوز .

٣) زيادة معدل تكوين الجلوكوز من اللانشويات (Gluconeogenesis) .

تأثيرات الجلوكوكورتيكويدات المضادة للإلتهاب (Antiinflamatory actions) :

للجلوكوكورتيكويدات القدرة علي تثبيط تخليق البروستاجلاندينات. وينحصر هذا التأثير في كون أن لهذه الهرمونات القدرة علي إنتاج بروتين خاص يسمي الماكروكورتين (Macrocortin) وهو ذو وزن جزيئي ٤٠٫٠٠٠ ويعمل هذا البروتين علي تثبيط إنزيم الـ (Phospholipase A2) الموجود علي جدار الخلية والمسئول عن إنفراد الأحماض الدهنية الطليعية لإنتاج البروستاجلاندينات مثل حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid)

وهو ما يمكن تصويره في الشكل التالي الذي يوضح قدرة الكورتيزول علي منع الإلتهاب :



ولقد أمكن تحديد تتابع نيوكليوتيدات الـ(mRNA) وتتابع الأحماض الأمينية للـ (Lipocortin) الآدمي نبينه في الشكل التالي :

B

```
Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn Glu
ATG GCA ATG GTA TCA GAA TTC CTC AAG CAG GCC TGG TTT ATT GAA AAT GAA
Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro Gly Ser
GAG CAG GAA TAT GTT CAA ACT GTG AAG TCA TCC AAA GGT GGT CCC GGA TCA
Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser Ser Asp Val Ala Ala Leu
GCG GTG AGC CCC TAT CCT ACC TTC AAT CCA TCC TCG GAT GTC GCT GCC TTG
His Lys Ala Ile Met Val Lys Gly Val Asp Glu Ala Thr Ile Ile Asp Ile
CAT AAG GCC ATA ATG GTT AAA GGT GTG GAT GAA GCA ACC ATC ATT GAC ATT
Leu Thr Lys Arg Asn Asn Ala Gln Arg Gln Gln Ile Lys Ala Ala Tyr Leu
CTA ACT AAG CGA AAC AAT GCA CAG CGT CAA CAG ATC AAA GCA GCA TAT CTC
Gln Glu Thr Gly Lys Pro Leu Asp Glu Thr Leu Lys Lys Ala Leu Thr Gly
CAG GAA ACA GGA AAG CCC CTG GAT GAA ACA CTT AAG AAA GCC CTT ACA GGT
His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp
CAC CTT GAG GAG GTT GTT TTA GCT CTG CTA AAA ACT CCA GCG CAA TTT GAT
Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Thr
GCT GAT GAA CTT CGT GCT GCC ATG AAG GGC CTT GGA ACT GAT GAA GAT ACT
Leu Ile Glu Ile Leu Ala Ser Arg Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn
CTA ATT GAG ATT TTG GCA TCA AGA ACT AAC AAA GAA ATC AGA GAC ATT AAC
Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser
AGG GTC TAC AGA GAG GAA CTG AAG AGA GAT CTG GCC AAA GAC ATA ACC TCA
Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp
GAC ACA TCT GGA GAT TTT CGG AAC GCT TTG CTT TCT CTT GCT AAG GGT GAC
Arg Ser Glu Asp Phe Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asp Ser Asp Ala Arg
CGA TCT GAG GAC TTT GGT GTG AAT GAA GAC TTG GCT GAT TCA GAT GCC AGG
Ala Leu Tyr Glu Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe
GCC TTG TAT GAA GCA GGA GAA AGG AGA AAG GGG ACA GAC GTA AAC GTG TTC
Asn Thr Ile Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln
AAT ACC ATC CTT ACC ACC AGA AGC TAT CCA CAA CTT CGC AGA GTG TTT CAG
Lys Tyr Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu
AAA TAC ACC AAG TAC AGT AAG CAT GAC ATG AAC AAA GTT CTG GAC CTG GAG
Leu Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr
TTG AAA GGT GAC ATT GAG AAA TGC CTC ACA GCT ATC GTG AAG TGC GCC ACA
Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly Val
AGC AAA CCA GCT TTC TTT GCA GAG AAG CTT CAT CAA GCC ATG AAA GGT GTT
Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Ile
GGA ACT CGC CAT AAG GCA TTG ATC AGG ATT ATG GTT TCC CGT TCT GAA ATT
Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly Ile Ser Leu
GAC ATG AAT GAT ATC AAA GCA TTC TAT CAG AAG ATG TAT GGT ATC TCC CTT
Cys Gln Ala Ile Leu Asp Glu Thr Lys Gly Asp Tyr Glu Lys Ile Leu Val
TGC CAA GCC ATC CTG GAT GAA ACC AAA GGA GAT TAT GAG AAA ATC CTG GTG
Ala Leu Cys Gly Gly Asn
GCT CTT TGT GGA GGA AAC........................................
```

المنطقة الشبكية Zona Reticularis وإنتاج هرمون Dehydroepiandrosterone (DHEA)

تنتج المنطقة الشبكية Zona Reticularis وهي آخر طبقات قشرة غـدة فـوق الكليـة إلي الداخل هرمون الـ Dehydroepiandrosterone (DHEA) والذي يعتبر إندروجين ضعيـف يمكن أن يتحول إلي تستوستيرون وأندروستينديول Androstenediol كما يمكن أن يتحول إلي إستروجينات عند وجود نظام إنزيمي معين يعرف بـ Aromatase system enzymes . ويعد هذا الهرمون مادة لازمة لإنتاج الهرمونات الجنسية .

هرمونات المنيرالوكورتيكويدات Mineralocorticoids

يعتبر الألدوستيرون أهم هرمونات المنيرالوكورتيكويدات الذي يتم تخليقه وإفرازه من الطبقة الخارجية لقشرة غدة فوق الكلية المعروفـة بإسـم الطبقـة الحزميـة Zona glomerulosa إستجابة لمجموعة من الإشارات تختلف عن تلك المسببة لإفـراز الكورتيزول . وللألدوستيرون تأثير علي حفظ الملح وخاصة أيونات الصوديوم . وعليه فهو يعتبر وسـيلة مـن وسـائل الجسـم لحفظ الإتزان الإلكتروليتي (Electrolyte balance) حيث يعمل علـي الإحتفـاظ (Retention) بالصوديوم والكالسيوم وخروج البوتاسيوم خارج الخلية .

وللألدوستيرون تأثير بسيط علي تمثيل الكربوهيـدرات والبروتينـات حيـث ينحصـر تأثيرة في المساعدة علي تكوين الإنزيمات المسئولة عن الأكسدة الفوسفورية . كما أنه ليس لـه أي تأثير مثبط علي هرمون الـ (ACTH) المفرز من النخامية الغدية .

ولا يتوقف إفراز الألدوستيرون فقـط علـي أسـباب داخليـة مثـل نقـص الـبروتين أو الإضطراب الدموي الديناميكي بل يتوقف علي عوامل خارجية أخري مثل العطش الشديد أو الإدرار الكثير للبول أو الإسهال أو العقاقير التي تنقص من حجم الدم الساري . بالإضافـة إلي إمتصاص السوائل أو نقل الدم أو نقـل محلـول ملحـي . كمـا يؤثـر أيضـا محتـوي الطعـام مـن الصوديوم والبوتاسيوم علي درجة إفراز الألدوسـتيرون . وسـيتم شـرح دور الألدوسـتيرون في الإتزان الملحي والمائي بالجسم عند الكلام عن هرمونات الكلية المشاركة في هذا المجال .

هرمونات نخاع غدة فوق الكلية

Hormones of Adrenal Medulla

يتم تخليق وإفراز الكاتيكولامينات Catecholamines من الخلايا العصبية الأدرينالينية الإثارة (Adrenergic) (السمبثاوية) للجهاز العصبي . وتكون تلك الخلايا مع الخلايا الكولينية (Cholinergic) (الجارسمبثاوية) الوسيلتين الرئيسيتين للإتصال العصبي الكيميائي . وتخلق الخلايا الأدرينالينية الإثارة وتفرز النورإبينفرين (Norepinephrin) النورأدرينالين (Noradrenalin) بينما تقوم الخلايا الكولينية بتكوين وإفراز الأسيتيل كولين (Acetylcholine) كما يتم تخليق وإفراز موصلات عصبية (Neurotransmittor) بواسطة العديد من الخلايا العصبية الأخري مثل :

١) الخلايا العصبية المنتجة للسيراتونين Seratonergic neurons

٢) الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين Dopaminergic neurons

٣) الخلايا العصبية المنتجة للميلاتونين Melatonergic neurons

٤) الخلايا العصبية المنتجة للإنكفالين Enkephalinergic neurones

كما أمكن إيجاد الإنسيولين في المخ بجانب وجوده في البنكرياس حتي أنه أمكن إعتباره من الموصلات العصبية . وعليه فلا توجد حدود فاصلة واضحة بين الموصلات العصبية التي يفرزها خلايا الجهاز العصبي والهرمونات التي تفرز من الجهاز الهرموني . ويمكن إعتبار الكاتيكولامينات - حتي لحظتنا هذه - هرمونات نخاع غدة فوق الكلية أكثر من كونها موصلات عصبية للجهاز العصبي المركزي . هذا - ويمكن إعتبار النورإبينفرين (النورأدرينالين) موصل عصبي أدرينالييي بينما يعتبر الأدرينالين هرمون نخاع غدة فوق الكلية بالإضافة إلي قدرة النخاع علي إفراز القليل من النورأدرينالين .وفي هذه الحالة يتم إفراز الأدرينالين كنتيجة لحدوث الإجهاد البيئي الفجائي (مثل الخوف) .

ويتركب نخاع غدة فوق الكلية من خلايا عصبية متحورة لا تحتوي علي أية محاور أو نهايات عصبية بل هي في الأساس مكونة من أجسام الخلايا العصبية المتحورة لأداء وظائف إفرازية . وعليه فإنه من وجهة النظر الهرمونية - فإن النبضات العصبية الواصلة إلي نخاع غدة فوق الكلية تعمل في الأساس كإشارات تنبيهية - تنتقل بواسطة إشارات من خلايا عصبية كولينية من الجهاز العصبي السمبثاوي بحيث تنتهي عند إقتران عصبي خاص مع الخلايا الكرومافينية الموجودة في نخاع غدة فوق الكلية .

ويرتبط الهرمون الكاتيكولاميني بمستقبله علي الخلايا الكبدية (hepatocyte) وخلايا أخري محدثة تحلل الجلوكاجون إلي جلوكوز الذي يمر إلي الدورة الدموية لإستعماله كمادة للطاقة جاهزة الإستعمال أثناء حدوث الإجهاد (stress) . وتعمل الكاتيكولامينات علي إحداث بعض التغيرات الفسيولوجية الأخري ، والتي تشمل تغيرات في ضغط الدم ووظائف القلب والتي تحدث أيضا من خلال المستقبلان لأدرينالينية الإثارة .

ولا يعتبر النظام الإفرازي لنخاع غدة فوق الكلية أساسيا للحياة مثل هرمونات القشرة حيث يمكن إزالة أو إستئصال النخاع جراحيا (Sympathectomy) أو إكلينيكيا (Clinical) وهو ما يتم إجراؤه في حالات زيادة إفراز الكاتيكولامينات . كما يمكن إستمرار الحياة في حالة إستئصال قشرة غدة فوق الكلية إذا وضع الحيوان في جو خالي من أي إجهاد مع تزويد الحيوان بالأملاح أو العلاج بالجلوكوكورتيكويدات .

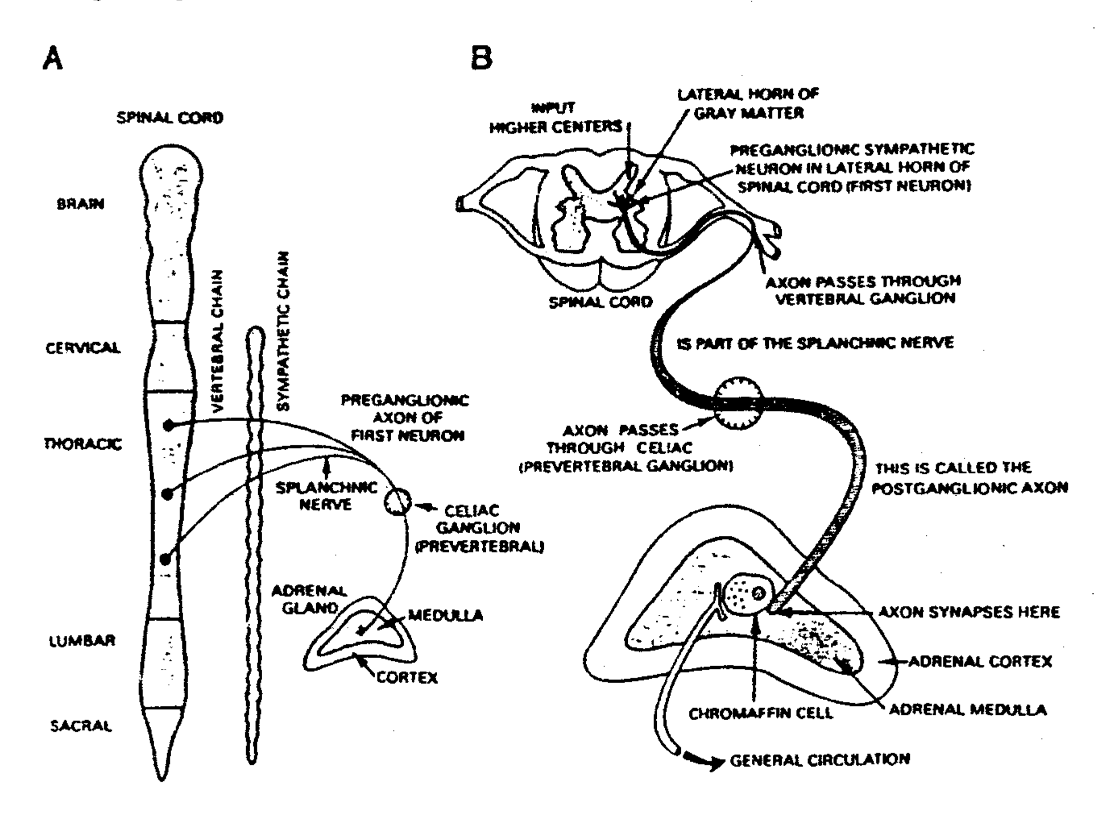
ويظهر الإرتباط بين إستيرويدات القشرة بنخاع الغدة . حيث تعمل الجلوكوكورتيكويدات علي تكوين إنزيم يحول النورأدرينالين إلي أدرينالين في الخلايا الكرومافينية في النخاع . كما يزداد معدل إفراز كل من الأدرينالين والجلوكوكورتيكويدات في حالات حدوث الإجهاد .

ويتكون نخاع الغدة من أصل إكتودرمي من الحافة العصبية (Neural crest)

حيث تنزل خلايا الحافة العصبية للخلايا العصبية السمبثاوية إلي أسفل حيث تهاجر إلي قشرة الغدة مكونة طليعة النخاع . ويحتوي النخاع بعد ذلك علي خلايا مفرزة للنورأدرينالين بالإضافة إلي خلايا أخري مفرزة للأدرينالين . وتشير قدرة النخاع علي إفراز النورأدرينالين إلي وجود علاقة بين خلايا النخاع والخلايا العصبية السمبثاوية البعد عقدية .

ولقد أصبح من الثابت وجود تراكيب واحدة ـ علي مستوي الجهاز العصبي ـ مسئولة عن إحداث الإثارة إلي كل من قشرة غدة فوق الكلية ونخاعها . وعلية فيعتبر الجهاز الحافي (Limbic system) في الجهاز العصبي المسئول عن إحداث التنبيه المبكر ثم يأتي بعد ذلك الهيبوثالاماس . ويؤدي التنبيه الكهربي للأنوية الظهرية المتوسطة (Dorsomedial nuclei)والمناطق الخلفية للهيبوثالاماس - من الناحية التجريبية ـ إلي زيادة إفراز كل من الأدرينالين والنورأدرينالين من نخاع غدة فوق الكلية . ويوجد إحتمال لوجود مراكز منفصلة في الهيبوثالاماس مسئولة عن أفراز أي من الأدرينالين والنورأدريتالين . حيث توجد مواقف خاصة تؤدي إلي إفراز أي من هذين الهرمونين الكاتيكولامينيين . تنتقل الإشارات العصبية الصادرة من الهيبوثالاماس إلي الجهاز العصبي السمبثاوي - وعلي الأخص إلي الخلايا العصبية الواقعة عند القرن الجانبي للطبقة الرمادية (Lateral horn grey matter) للحبل الشوكي في المنطقة الصدرية القطنية (Thoracolumbar) . ترسل هذه الخلايا محاورها الطويلة التي تنتقل في الأعصاب الحشوية (Splanchic nerves) مارة بالعقدة البطنية (Celiac ganglion) مستمرة حتي نخاع غدة فوق الكلية . حيث تفرز هذه الخلايا العصبية الأولي الأسيتيل كولين (Acetylcholine)من نهاية العصب . يرتبط الأسيتيل كولين بمستقبله عند الإتصال الإقتراني (Synaptic junction) ويوجد هذا المستقبل علي جسم خلية عصبية ثانية في هذه السلسلة. وتعتبر الخلية الكرومافينية المتخصصة في نخاع الأدرينال هي الخلية العصبية الثانية في هذه الحالة ويمكن إعتبار الخلية الكرومافينية ذاتها خلية عصبية سمبثاوية بعد عقدية متحورة

وهي خليـة مشـابهة للخـلية الثانيـة (Modified postganglionic sympathatic neuron) للجهاز العصبي السمبثاوي حيث تفـرز الكاتيكولامينـات مباشـرة في تيـار الـدم . ولم يعـرف بالضبط حتي الآن طبيعة الإشارات الصادرة عند بداية هـذا التنبيـه . وقـد ينبـه الجهـاز الخـافي للهيبوثالاماس كهربيـا عـن طريـق تغيـيره لقـوة الإشـارة الكهربيـة . ويبـدو أن طريقـة إنتقـال الإشارة من الهيبوثالاماس إلي الجهاز العصبي السمبثاوي تكون عصبيـة . ويمثـل الشـكل التـالي طريقة التنبيه العصبي للخلايا الكرومافينية في نخاع الأدرينال عبر الجهاز العصبي الذاتي .



ويمثل الجزء (A) من الشكل طريقة الإتصال بين الجهاز العصبي المركـزي ونخـاع الأدرينـال . حيث تنبعث الإشارات العصبية من الهيبوثالاماس إلي أسفل الحبل الشوكي(Spinal cord) - في إتجاه هابط لاإرادي - حتي تصل إلي مستوي مناسب في الحبل الشوكي (عادة ما تكون الفقرة السابعة الصدرية) . حيث تنتقل الإشارة بعد ذلك من الفقرة السابعة عبر المحور القبـل عقـدي الطـويل الذي يمر خـلال العقـدة الحشوية (Celiac ganglion)حيث تنبه نخاع الأدرينال عن

طريق إفراز الأسيتيل كولين عند مستوي الخلية الكرومافينية في نخاع الأدرينال . أما الجزء (B) من الشكل فيمثل تفاصيل طريقة إنتقال التنبيه العصبي المبين في الجزء (A) من الشكل .

التركيب الكيميائي لهرمونات نخاع غدة فوق الكلية :

يمثل الشكل التالي (A) تركيب النورإبينفرين (النورأدرينالين) والإبينفرين (الأدرينالين) والعديد من المركبات الأخري ذات النشاط المشابه لهما . لاحظ أن الرقم الموجود بين القوسين قرين كل مركب يمثل درجة النشاط النسبي للمركب الشبيه بالنسبة للإبينفرين الذي يمثل درجة نشاطه (١٫٠٠) .

A

Epinephrine (1.0) — $CHOHCH_2NH(CH_3)$, HO, OH

Norepinephrine (1.2) — $CHOHCH_2NH_2$, HO, OH

Phenylephrine (0.11) — $CHOHCH_2NH(CH_3)$, OH

Nordephrine (0.08) — $CHOHCH(CH_3)NH_2$, HO, OH

Epinine (0.017) — $CH_2CH_2NH(CH_3)$, HO, OH

Ephedrine (0.01) — $CHOHCH(CH_3)NHCH_3$

Amphetamine (0.0024) — $CH_2CH(CH_3)NH_2$

Isoproterenol (depressor) — $CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, HO, OH

Deoxynordephrin (0.08) — $CHOHCH(CH_3)NH_2$, OH

وتمثل الشكل التالي (B) المركبات المتعارضة مع مستقبلات β - adrenergic receptors أما المركبات في الشكل (C) فتمثل المركبات المتعارضة مع مستقبلات α - adrenergic receptors

B

OH
$OCH_2\text{-}CH\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH\text{-}CH_3$
CH_3

Propranolol

OH
$CH\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH\text{-}(CH_3)_2$
Cl
Cl

Dichlorisoproterenol

OH
$CH\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH\text{-}(CH_3)_2$

Pronethalol

C

N
N
CH_2
N
OH
H_3C

Phentolamine

$(CH_2)_2Cl$
$CH_2\text{-}N\text{-}CH\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_6H_5$
CH_3

Phenoxybenzamine

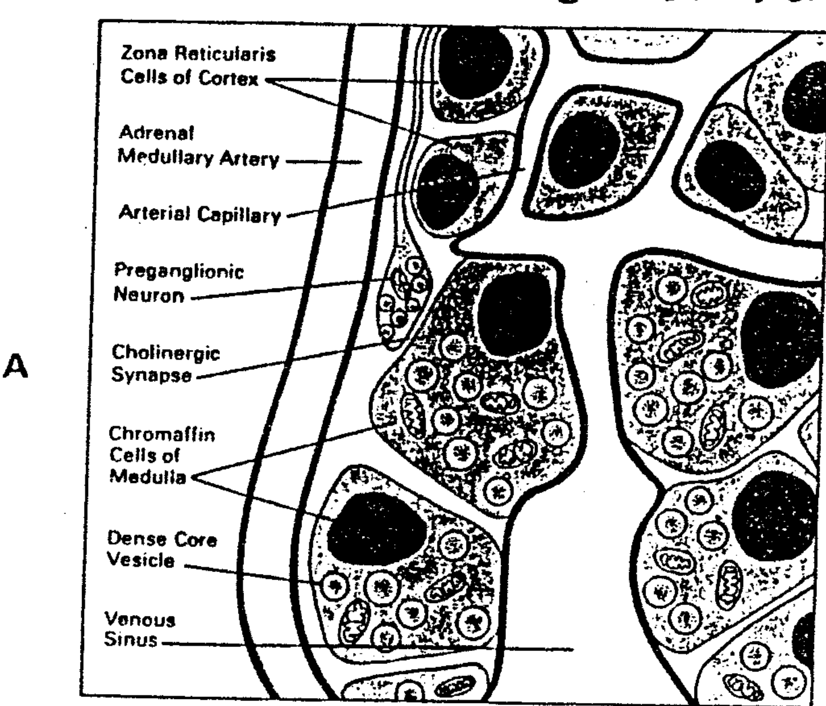
O
C
H
H
N
O
HN
N
O
N
H_3C
O
H
H
$CH_2C_6H_5$
NH

Ergotamine

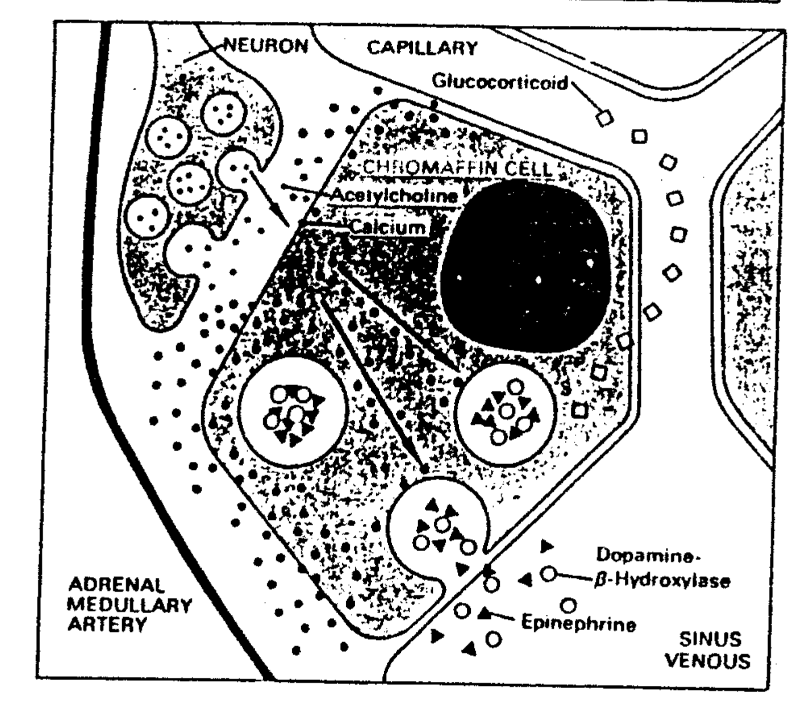
الكرومافينية للنخاع :

توضح الأشكال التالية علاقة الخلايا الكرومافينية لنخاع غدة فـوق الكلية بـالإمداد العصبي من الخلايا العصبية العقدية (preganglionic neuron ennervation) والمـواد التركيبية الداخلة في تخليق الإبينفرين وخروج الكاتيكولامينات كإستجابة لإفراز الأسيتيل كولين :

A



B



ويوضح الشكل (A) العلاقة الوظيفية بين قشرة ونخاع غدة فوق الكلية في تنظيم تخليق كاتيكولامينات النخاع . وفيه يتبين لنا وصول جلوكوكورتيكويدات القشرة - التي تنبه الانزيمات المحفزة لتحول النورإبينفرين إلي إبينفرين - إلي خلايا الكرومافين عن طريق الاوعية الدموية (Capillaries) الموضحة في الشكل (B) .

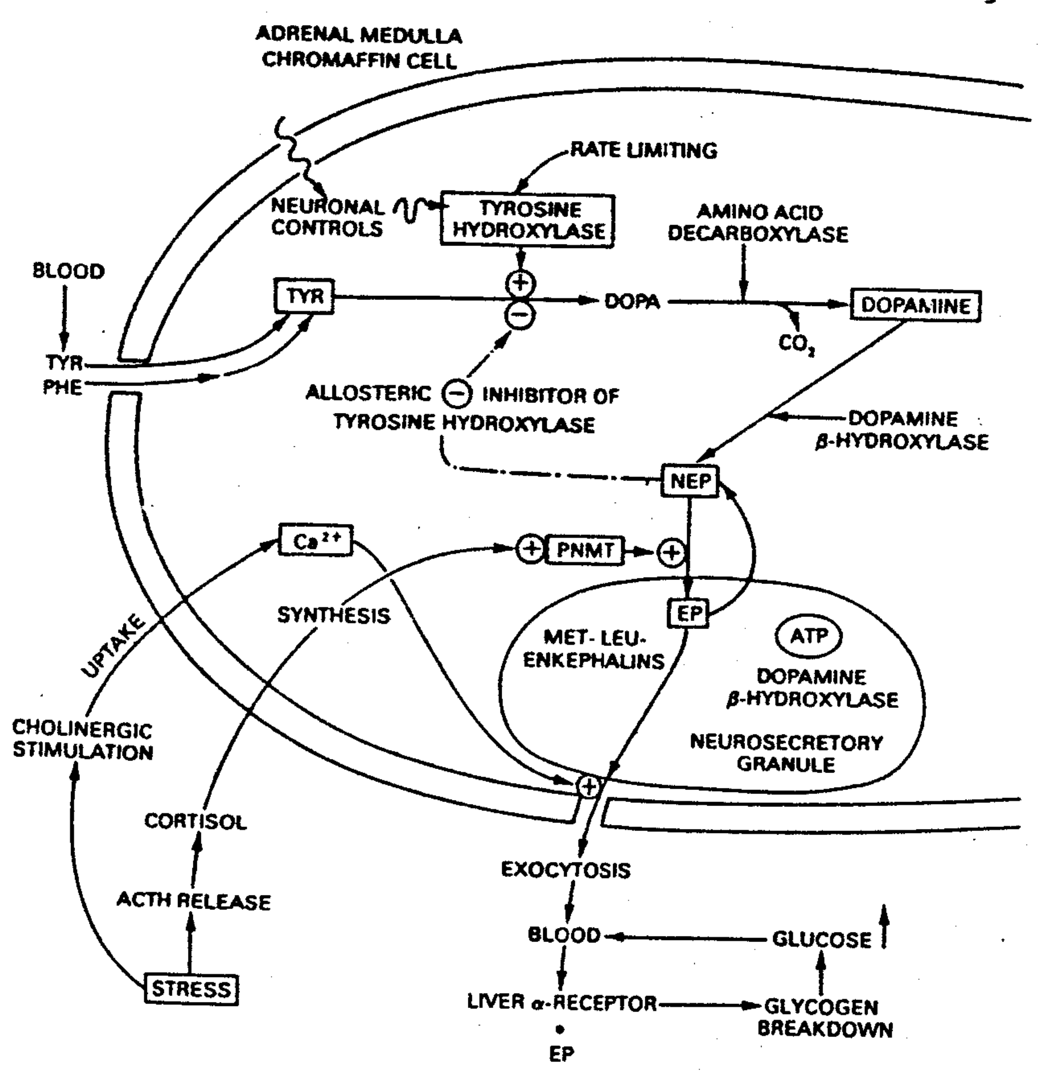
ويوضح الشكل (B) إنطلاق (discharge) أو إفراز الكاتيكولامينات من حبيبات التخزين في خلايا الكرومافين بعد التنبيه الحادث من الألياف العصبية والناتج من إفراز الأستيل كولين . كما يلاحظ دخول الكالسيوم إلي تلك الخلايا مسببا إندماج (fusion) جدار الحويصلات اللإفرازية بالغشاء البلازمي لخلية الكرومافين مما يسبب التخلاق الخلوي (exocytosis) وخروج محتويات تلك الحبيبات الإفرازية .

وتغمر إفرازات القشرة من الجلوكوكورتيكويدات نخاع الغدة وهي في طريقها إلي الدورة الدموية الجهازية . ولما كانت الإشارات التنبيهية المسببة لإفراز الإبينفرين من النخاع هي ذاتها المسببة لإفراز الجلوكوكورتيكويدات من القشرة لذا يكون هناك إمداد جاهز ومتاح من الكورتيزول للنخاع لتشجيع إستمرار تحويل النورإبينفرين إلي إبينفرين .

إن الإشارات المسببة لتنبيه هرمون الـ (ACTH)لخلايا المنطقة الحزمية في القشرة تنبه أيضا إفراز حبيبات إفرازية عصبية عن طريق الجهاز الحافي (limbic system) والهيبوثالاماس والجهاز العصبي الذاتي من الخلايا الكولينية (Cholinergic neurons) والتي تقوم بإفراز الأستيل كولين الذي يقترن بمستقبلاته علي خلايا الكرومافين . ويتم ترتيب بعض الجزيئات الكبيرة في غشاء الخلية - والتي قد تشمل الفوسفوليبيدات - وإعادة تكوين ممرات الكالسيوم بما يسمح بدخول أيونات الكالسيوم في الفراغ خارج الخلية . وتسهل أيونات الكالسيوم بطريقة أو بأخري إفراز الحبيبات الإفرازية العصبية . وربما يتم ذلك نتيجة إرتباط أيونات الكالسيوم بهذه الحبيبات الإفرازية أو بإرتباطها بالغشاء البلازمي للخلايا محدثة إفراز خارجي لتلك الحبيبات الإفرازية داخل الجيب الوريدي (Venous sinus) ثم إلي الشريانيات .

التخليق الحيوي للكاتيكولامينات :

تتم عمليات التخليق الحيوي للكاتيكولامينات (هرمونات نخاع غدة فوق الكلية) داخل خلايا الكرومافين بالخطوات المبينة بالشكل التالي الذي وضحنا اسفله معني الإختصارات



TYR = Tyrosine , PHE = Phenylalanine , DOPA = Dihydroxyphenylalanine DOPAMINE = dihydoxyphenylacetylamine, PNMT = Phenylethanolamine N-methyltransferase, EP = epinephrine , NEP = norepinephrine

من الرسم يتبين لنا أن الإبينفرين(الأدرينالين) يتكون من الحمض الأميني التيروزين (Tyrosine) أو الفينايل ألانين (Phenylalanine) الذي يدخل من الدم إلي خلايا الكروما فين ثم يتحول الحمض الأميني الفينايل ألانين إلي الحمض الأميني التيروزين وذلك بإدخال مجموعة (OH)علي ذرة الكربون رقم (٣).ثم يمر التيروزين بالتفاعلات التالية لتكوين الإبينفرين(أو الأدرينالين)

١) يتحول التيروزين إلي مركب Dihydroxyphenylalanine والمعروف إختصارا (DOPA) وذلك بتفاعل أكسدة بواسطة إنزيم (Tyrosine hydroxylase) وفيه يتم إدخال مجموعة (OH) علي ذرة الكربون رقم (٤) .

٢) يتحول الـ (DOPA) إلي (DOPAMINE) 3,4 dihydroxyphenylacetylamine بواسطة إنزيم (L - amino acid decarboxylase) وذلك بنزع مجموعة الكربوكسيل وهو التفاعل المعروف بـ (Decarboxylation) .

٣)يدخل الـ (DOPAMINE) داخل الحبيبات الإفرازية العصبية حيث يتحول إلي النورإبينفرين أو النورأدرينالين بتفاعل أكسدة (Oxidation) .

٤) يخرج النورإبينفرين خارج الحبيبات الإفرازية ليتم مثلنته (Methylation) أي إكتسابه مجموعة ميثايل عند نهاية السلسلة الجانبية وذلك بمساعدة إنزيم الـ (PNMT) أختصارا للإسم (Phenylethanolamine N - Methyltransferase) والذي يوجد في السائل الخلوي لخلايا الكرومافين .وتأتي مجموعة الميثايل من الـ (S - adenosyl methionine)

٥) يتم تحريك الإبينفرين المتكون مرة أخري إلي الحبيبات الإفرازية العصبية ليتم تخزينه حتي وقت إفرازه . ويتم إعادة دخول الإبينفرين إلي داخل الحبيبات الإفرازية بواسطة إنزيم الـ (ATPase) الموجود علي غشاء الحبيبة الإفرازية .

ويمكن تصوير تلك التفاعلات فيما يلي :

phenylalanine $C_6H_5-CH_2-CH(COOH)-NH_2$ → tyrosine $HO-C_6H_4-CH_2-CH(COOH)-NH_2$

tyrosine — *oxidation* → DOPA (dihydroxyphenylalanine) $(HO)_2C_6H_3-CH_2-CH(COOH)-NH_2$

DOPA — *decarboxylation* → dopamine $(HO)_2C_6H_3-CH_2-CH_2-NH_2$

dopamine — *oxidation* → noradrenaline $(HO)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH_2$

noradrenaline — *methylation** → adrenaline $(HO)_2C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3$

* The methyl group comes from S-adenosyl methionine.

مكونات الحبيبات الإفرازية العصبية وإفرازها :

تحتوي الحبيبات الإفرازية العصبية (Neurosecretory granules) علي ما يأتي :

1) ATP
2) Dopamine β - hydroxylase
3) Enkephalins
4) Enkephalin - containing peptides

وتتميز محتويات الحبيبات الإفرازية بكونها حمضية وهي الظروف اللازمة لثبات الإبينفرين . ويعطي فقد خلايا الكرومافين لإنزيم الـ Dopamine β - hydroxylase عند إفراغ محتويات الحبيبات الإفرازية سببا منطقيا لوجوب مرور وقت كافي علي تلك الخلايا لتكوين وإنتاج الإبينفرين بمستويات عالية مرة أخري . ويرتبط ذلك بالوقت اللازم لإعادة تخليق هذا الإنزيم (Dopamine β - hydroxylase) . ويسبب الإبينفرين المفرز إنقباض الجهاز الوعائي كما يودي إلي إنحلال الجليكوجين في الكبد . وتقع هاتين العمليتين تحت التأثير المنظم (α- receptors) .

وتظهر الإنكفالينات (Enkephalins) تأثير محدد علي الجهاز العصبي المركزي . ولم يعرف حتي الآن مصير تلك الهرمونات التي تفرز داخل تيار الدم من نخاع غدة فوق الكلية ويتناسب مقدار المفرز من الإنكفالينات من الحبيبات الإفرازية لنخاع غدة فوق الكلية مع كمية المفرز من الإبينفرين حيث يتم تخزين الإنكفالين في الحبيبات الإفرازية مع الإبينفرين .

وكما سبق أن بينا ـ فإنه يجب أن يدخل الإبينفرين إلي الحبيبات الإفرازية في خلايا الكرومافين بعد تحوله بواسطة إنزيم الـ (PNMT) ويتم تنبيه هذا الدخول بواسطة أيونات الماغنسيوم والـ (ATP) المرتبط بأيونات الإيدروجين . ويوجد إنزيم الـ (Mag. ATPase) ومكان إنتقال الأنيونات كجزء من التركيب الجزيئي في غشاء حبيبات الكرومافين. كما تتفق ظروف البيئة الداخلية الحمضية للحبيبات الإفرازية (pH 5.7) مع درجة الـ (pH) الملائمة لإنزيم الـ (Dopamine β - hydroxylase) وهو (pH5.5) وهو ما يشرح وجود حيز منفصل لعمل هذا الإنزيم وهو الحبيبات الإفرازية .

ويلعب البروستاجلاندين (PGE) دورا هاما في تنظيم نشاط نخاع غدة فوق الكلية عن طريق تأثيره علي معدل إفراز الإبينفرين من حبيبات الكرومافين .

تنظيم التخليق الطبيعي للكاتيكولامينات :

يعتبر إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) هو الإنزيم المحدد لمعدل حدوث تفاعلات التخليق الطبيعي للإبينفرين . ويمكن تثبيط هذا الإنزيم بواسطة النورإبينفرين . ويبدو أن للـ (ACTH) ـ المنبه للتخليق الحيوي لإستيرويدات القشرة ـ القدرة علي الإتحاد بغشاء خلية الكرومافين في النخاع فيزيد من الـ (cAMP) داخل تلك الخلايا , وينشط إرتفاع مستوي الـ (cAMP) إنزيم البروتين كيناز (Protein kinase) الذي قد يعمل علي فسفرة بعض البروتينات في الخلية . وقد ينتقل البروتين كيناز المنشط داخل الخلية حيث يعمل علي تنشيط زيادة معدل تكوين إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) .

وتقع مستويات إنزيم الـ (tyrosine hydroxylase) أيضا تحت تأثير التنظيمات العصبية ، ومن جهة أخري لا يقع إنزيم الدوباديكاربوكسيلاز (Dopa decarboxylase) تحت أي تنظيم هرموني أو عصبي . غير أن إنزيم (Dopamine β - hydroxylase) يقع تحت التنظيم العصبي كما يتأثر مستواه داخل الخلية وبالتالي داخل الحبيبات الإفرازية العصبية بهرمون الـ (ACTH) عن طريق تأثير الأخير علي الـ (cAMP) داخل خلايا الكرومافين . ويمكن دفع تكوين إنزيم الـ (PNMT) بواسطة الكورتيزول المنظم بواسطة مستقبل الجلوكوكورتيكويد الموجود في السيتوبلازم .

وتبلغ فترة نصف العمر (half - life) لإنزيم الـ(tyrosine hydroxylase) حوالي ثلاثة أيام . ويؤدي منع التنبيه العصبي لغدة فوق الكلية (بقطع العصب الحشوي) إلي منع زيادة معدلات تكوين إنزيم الـ(tyrosine hydroxylase) والـ (Dopamine β - hydroxylase) في الحيوانات المعرضة للإجهاد (Stress) بينما يظل إنزيم الـ (PNMT) كما هو في حالة إطالة فترة الإجهاد . وعليه يمكن إستنتاج أن التنبيه العصبي لازم لتنبيه تكوين إنزيمي الـ(tyrosine hydroxylase) والـ (Dopamine β - hydroxylase) . ويلاحظ زيادةالقدرة علي تكوين كميات إضافية من الكاتيكولامين عند تكرار الإجهاد أو حدوثة لفترة طويلة والمسببين لزيادة كمية المفرز من الإبينفرين بشكل كبير . ويودي ذلك أيضا إلي زيادة معدل تكوين الإنزيمات اللازمة للتخليق الحيوي للكاتيكولامينات .

العوامل المؤثرة علي أفراز هرمونات نخاع غدة فوق الكلية :

تقع إفرازات النخاع تحت تأثير الأعصاب الحشوية (Splanchic nerves) وهي أعصاب حارسمبثاوية (Cholinergic) تؤثر عن طريق إفرازها للأسيتيل كولين من نهاياتها الموجودة في النخاع . ويستعمل الأسيتيل كولين في تنبيه خلايا الكرومافين لإمتصاص الكالسيوم مما يزيد من إفرازها للإبينفرين والنورإبينفرين .

ويؤدي إزالة أنسجة النخاع كلية أو قطع الأعصاب المغذية لغدة فوق الكلية - وكلها معاملات من شأنها تقليل كمية المفرز من الإبينفرين والنورإبينفرين – إلي حدوث معاناة شديدة للحيوان إذا تعرض لظروف بيئية غيرعادية . أي أن أهمية النخاع تبرز فقط في حالات الطوارئ (Emergency) وتحت الظروف البيئية الغير عادية . لذا تسمي هرمونات النخاع بهرمونات المفاجأة أو هرمونات الكر والفر والشجار (Fight, Fright and Flight) حيث تفرز بكميات كبيرة في حالات الإجهاد (stress) سواء النفسي أو الجسمي.وهي تساعد الحيوان علي تحمل الإجهاد بعمل أفعال لا يستطيع عملها أو تحملها تحت الظروف العادية .

التمثيل الغذائي للكاتيكولامينات :

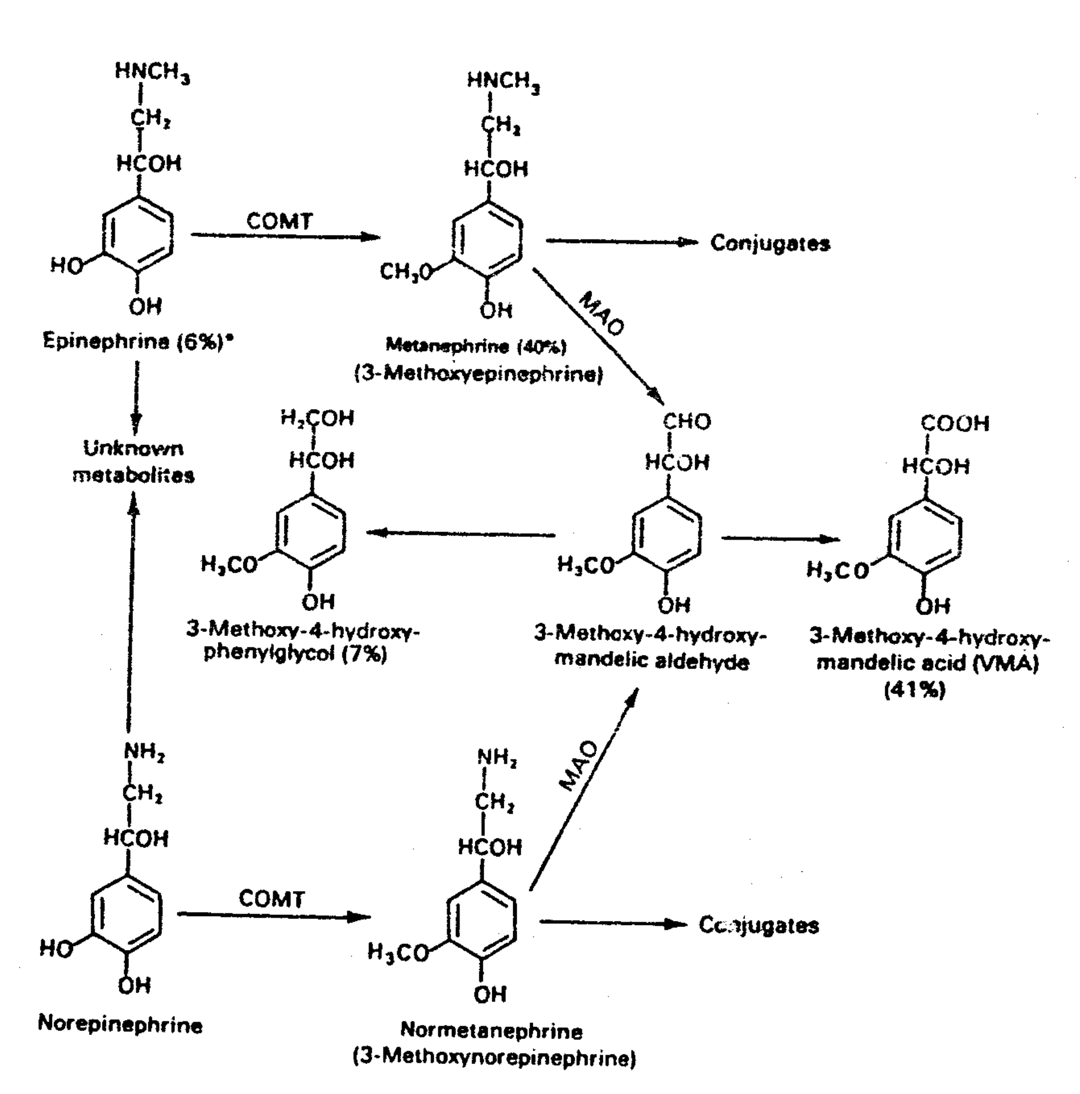
أولا : التمثيل الغذائي في الكبد : يعتبر الكبد المكان الرئيسي الذي يحدث فيه التمثيل الغذائي للإبينفرين والنورإبينفرين . وتتم هذه العملية في الكبد بالطريقة التالية :

١) تفاعل ميثلة (Methylation) : وفيه يتم إبدال ذرة الإيدروجين بمجموعة الإيدروكسيد الموجودة علي ذرة الكربون علي الموقع رقم (٣) في الحلقة أو علي مجموعة الإيدروكسيد المجاورة في أحيان قليلة ويتكون نتيجة لذلك Corresponding 3 - methoxy drivatives هي 3 - methoxyepinephrine في حالة الإبينفرين و3 - methoxynorepinephrine في حالة النورإبينفرين ويقوم بهذا التفاعل إنزيم Catichol O-methyl transferase (COMT) وهو إنزيم واسع الإنتشار وعلي الأخص في الكبد والكلي كما يوجد أيضا عندالنهايات العصبية . ويوجد هذا الإنزيم في سيتوبلازم تلك الخلايا وقد يوجد علي غشائها الخلوي .

٢) تفاعل أكسدة للمركبات الناتجة من التفاعل السابق : حيث يتم أكسدة المركبات الناتجة من التفاعل السابق بواسطة إنزيم الـ Monoamine oxidase (MAO) مكونة مركب ألدهيدي يعرف بإسم 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic aldehyde ويوجد إنزيم الـ (MAO) في ميتوكوندريا خلايا الكبد والكلي غير أنه لا يوجد عند النهايات العصبية .

٣) ويتحول اللألـدهيد المتكون 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic aldehyde إلى حـــمض 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - mandelic acid بواسطـة إنزيـــم Aldehyde dehydrogenase . وقد يختزل الألدهيد أيضا حيث يكون كحـــول 3 - Methoxy - 4 - hydroxy - phenylglycol .

ويتـم إفـراز نواتـج التمثيـل الغذائـي في البـول علـي صـورة مرتبطـة كمركبـات glucuronides أو sulfates إلا أن الصـورة الأخـيرة هـي الأكـثر شـيوعا . ويمكـن تصوير التفاعلات التمثيلية السابق الإشارة اليها كما يأتي :



ثانيا : التمثيل الغذائي للنورإيبنفرين في النهايات العصبية الأدرينية :

يتم أكسدة النورإيبنفرين بواسطة إنزيم الـ Monoamine oxidase (MAO) حيث يتحول إلي 3 , 4 - Di hydroxy - mandelic aldehyde ثم قد يتحول المركب الأخير إلي حمض الـ 3 ,4 -Di hydroxy - mandelic acid أو كحول 3 ,4 -Dihydroxy - phenylglycol وهو ما تصوره التفاعلات الآتية :

Norepinephrine
MAO
3,4-Dihydroxy-mandelic aldehyde
3,4-Dihydroxy-mandelic acid (2%)
3,4-Dihydroxy-phenylglycol

التأثيرات البيولوجية العامة للكاتيكولامينات :

تتلخص أهم التأثيرات البيولوجية لهرمونات نخاع غدة فوق الكلية فيما يلي :

١) تؤدي زيادة إفراز هرمونات النخاع إلي إرتفاع ضغط الدم الشرياني نتيجة لإنقباض الشرايين . ولا تتأثر جميع الشرايين بدرجة واحدة بل تتفاوت في مدي إستجابتها لفعل هذه الهرمونات .فأ قوي الشرايين تأثرا هي الشرايين الحشوية . بينما تكون الشرايين الرئوية وشرايين الرأس أقلها إستجابة . كما توسع هرمونات النخاع شرايين عضلات الجسم والقلب . فتقل بذلك كمية الدم الواردة إلي الجلد والأحشاء مع زيادة الكمية

المغذية للقلب والعضلات اللاإرادية والجهـاز العصـــبي فيسهل القيام بالمجهودات الشاقة

٢) تساعد هرمونات النخـــاع علي إرتخاء عضلات الشعب الهوائية فيوسعها ويسهل التنفس

٣) تزيد من سعة الأوكسوجين للدم عن طريق تأثيرها علي الطحال . حيث يدفع الطحـــال بمحتوياته من الدم الغني بالكرات الدموية الحمراء (الهيموجلوبين) .

٤) تزيد هذه الهرمونات سرعة التمثيل الغذائي القاعدي (BMR) بنسبة تصل إلي ٢٠٪. كما تساعدعلي تحويل الجليكوجين إلي جلوكوز فيرتفع نسبته في الدم فتنشـط العضلات .

٥) تضعف من حركة عضلات المعدة والأمعاء والمثانة والرحم ولو أن تأثيرها علي الأخـــير يختلف بإختلاف الحمل . فبينما تضعف عضلات الرحم في الإناث الغير حوامل نجـــدها تقبــض عضــلات الرحـــم في الحوامل . ويساعد هذه الهرمونات علي إنقباض عضلات البروستاتا والحويصلات المنوية والحالب والشرج والقولون والبواب .

٦) تزيـد هذه الهرمـــونات من قابلـية الدم للتجـلط نتيجة لزيادة مقدرة الكبد علي تكوين الفيبرينوجين مما يساعد علي سرعة تكوين الجلطة الدموية ووقوف النزيف .

٧) يساعد علي زيادة مقدرة العضلات الهيكلية للمجهود الشاق .

٨) ترفع هذه الهرمونات من درجة حرارة الجسم .

٩) تؤدي إلي جحوظ العينين نتيجة لإنقباض عضلات الجفن إلي أعلي ويوسع إنسان العـين نتيجة لإنقباض عضلاته الموسعة كما يؤدي إلي إنقباض عضلات الشعر فينتصب .

وتؤثر الكاتيكولامينـات مـن خـلال زوج مـن المستقبلات الموجـودة علي السـطح الخارجي للغشاء الخلوي والــتي تنتج تأثـيرات عكسـية . وهـي نفس الظـاهرة الموجـودة في البروستاجلاندينات والتي سيأتي الكلام عنها فيما بعد . ونلخص في الجـدول التـالي التأثـيرات العكسية للكاتيكولامينات في مختلف الأنسجة نقلا عن W.F. Ganong عام ١٩٧٧ في كتابـه المعنون "الجهاز العصبي" والمنشور Lange Medical Publications , Los Altos , California

Effector organs	Cholinergic impulse response	Receptor type	Adrenergic impulse response
Eye			
Radial muscle of iris	—	α	Contraction (mydriasis)
Sphincter muscle of iris	Contraction (miosis)		—
Ciliary muscle	Contraction for near vision	β	Relaxation for far vision
Heart			
S-A node	Decrease in heart rate; vagal arrest	β[b]	Increase in heart rate
Atria	Decrease in contractility, and (usually) increase in conduction velocity	β[b]	Increase in contractility and conduction velocity
A-V node and conduction system	Decrease in conduction velocity A-V block	β[b]	Increase in conduction velocity
Ventricles	—	β[b]	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity, and rate of idiopathic pacemakers
Blood vessels			
Coronary	Dilatation	α	Constriction
		β	Dilatation
Skin and mucosa	—	α	Constriction
Skeletal muscle	Dilatation	α	Constriction
		β	Dilatation
Cerebral	—	α	Constriction (slight)
Pulmonary	—	α	Constriction
Abdominal viscera	—	α	Constriction
		β	Dilatation
Renal	—	α	Constriction
Salivary glands	Dilatation	α	Constriction
Lung			
Bronchial muscle	Contraction	β	Relaxation
Bronchial glands	Stimulation		Inhibition (?)
Stomach			
Motility and tone	Increase	β	Decrease (usually)
Sphincters	Relaxation (usually)	α	Contraction (usually)
Secretion	Stimulation		Inhibition (?)
Intestine			
Motility and tone	Increase	α,β	Decrease
Sphincters	Relaxation (usually)	α	Contraction (usually)
Secretion	Stimulation		Inhibition (?)
Gallbladder and ducts	Contraction		Relaxation
Urinary bladder			
Detrusor	Contraction	β	Relaxation (usually)
Trigone and sphincter	Relaxation	α	Contraction
Ureter motility and tone	Increase (?)		Increase (usually)
Uterus	Variable[c]	α,β	Variable[c]
Male sex organs	Erection		Ejaculation
Skin			
Pilomotor muscles	—	α	Contraction
Sweat glands	Generalized secretion	α	Slight, localized secretion[d]
Spleen capsule	—	α	Contraction
Adrenal medulla	Secretion of epinephrine and norepinephrine		—
Liver	—	α	Glycogenolysis
Pancreas			
Acini	Secretion		—
Islets	Insulin secretion	α	Inhibition of insulin secretion
		β	Insulin secretion
Salivary glands	Profuse, watery secretion	α	Thick, viscous secretion
Lacrimal glands	Secretion		—
Nasopharyngeal glands	Secretion		—
Adipose tissue	—	β	Lipolysis
Juxtaglomerular cells	—	β	Renin secretion

وتختلف تلك الإستجابات نتيجة لإختلاف المستقبل الموجود علي جدار الخلية الواحدة أو علي جدر الخلايا المختلفة والتي تعرف بإسم α and β adrenergic receptors وتنحصر الإستجابة لمستقبل (α)في أنه يؤخر سمات التحرك الأيوني داخل الخلية (أيونات الكالسيوم بالذات) بينما تعمل مستقبلات (β) علي تنبيه إنزيم Adenylate cyclase ومستوي الـ (AMP) داخل الخلايا . ويصعب تمييز النوعين من المستقبلات وذلك لإمكانية كل منهما الإرتباط بالمواد التي يمكنها الإرتباط بالآخر . وينقسم كل قسم من هذه المستقبلات إلي تحت قسم والذي يختلف ميكانيكية فعله عن الآخر . ويبدو هذا واضحا بالنسبة لمستقبلات (α) حيث يوجد مستقبلات (α1) ومستقبلات (α2) . وتعمل مستقبلات (α1) علي تنظيم تحريك أيونات الكالسيوم بينما تعمل مستقبلات (α2) علي تثبيط إنزيم الـ Adenylate cyclase . ويمكن تمييز مستقبلات (α) و (β) عن طريق تحديد ترتيب درجة ميله النوعي للمركبات المختلفة وعلي الأخص عند إستعمال مثبطات نوعية لكل نوع من هذه المستقبلات فيرتبط مستقبلات (α adrenergic) بالمواد التالية والتي تتنافس فيما بينها علي الإرتباط به بدرجة ميل مختلفة يمكن ترتيبها بدأ من الأعلي ميلا كالآتي :

Epinephrine > Phenylephrine > Isoproterenol .

بينما يكون الترتيب بالنسبة لمستقبل (β adrenergic) كالآتي :

Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine > Phenylephrine .

ولقد سبق أن أوضحنا التركيب البنائي لهذه المركبات . وعليه يمكن للإبينفرين الإرتباط بكلا النوعين من المستقبلات . ويتوقف التأثير الفسيولوجي الحقيقي المتحصل عليه علي الكمية المتاحة من الكاتيكولامين في الموقع المعين طالما كان ثابت الإرتباط لمختلف الأنواع من المستقبلات الأدرينالية مختلفا .

ويوجد العديد من المثبطات أو العوائق (Blockers) النوعية لكل من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينالية الإثارة . فهي بالنسبة لمستقبل ألفا : Phentolamine و Phenoxybenzamine وErgot alkaloids أما بالنسبة لمستقبل بيتا فهي : Propanolol و Dichlorisoproterenol و Pronethalol .

وتمثل الكاتيكولامينات وعلي الأخص الإبينفرين منبه في حالات الطوارئ لتغيير مسار التمثيل الغذائي للكربوهيدرات لتوفير مصدر كافي للطاقة يمكن إحتراقه بسرعة إستجابة لحالات الفزع أو الخوف . وعليه فتكون الإستجابات الأساسية في مختلف الأنسجة كالآتي:

١) زيادة معدل إنحلال الجليكوجين (Glycogenolysis) وتكوين الجلوكوز من المواد الغير كربوهيدراتية (Gluconeogenesis) .

٢) زيادة التكوين الجلوكوزيدي من اللانشويات (Gluconeogenesis) في العضلات الهيكلية .

٣) زيادة التأثيرات العضلية الإنحياز (Inotropic effects) حيث يعمل خاصة علي زيادة قوة الإنقباض العضلي للقلب .

٤) زيادة إفراز الأميلاز في اللعاب .

٥) إسترخاء الجهاز العضلي للرحم .

٦) تحويل ثلاثي الجلسريدات إلي أحماض دهنية وجلسرين في الأنسجة الدهنية .

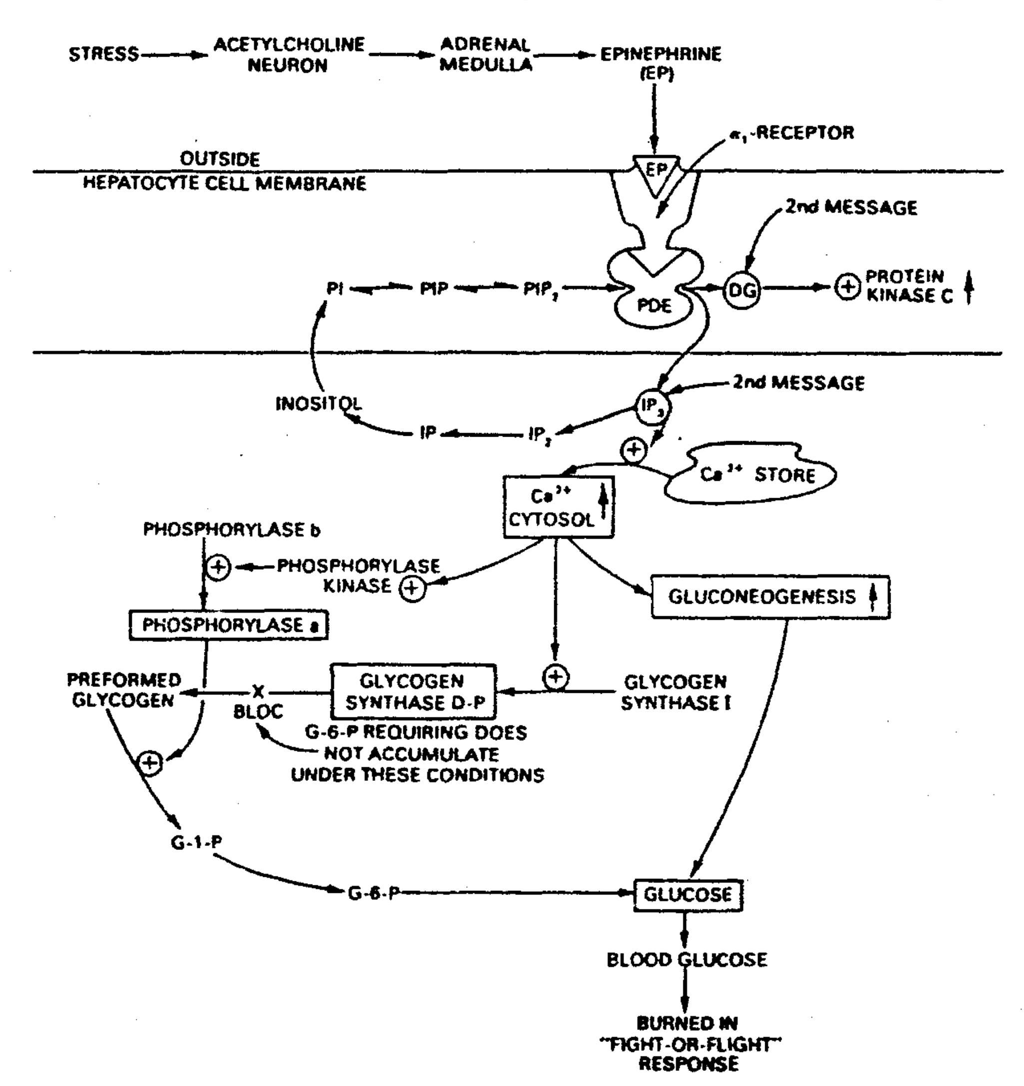
٧) رفع ضغط الدم مع زيادة معدل ضربات القلب ورفع صادر القلب (ويتوقف ذلك علي كمية المفرز من الكاتيكولامينات)

٨) انبساط عضلات الحويصلات الرئوية .

وعموما فيتميز نشاط النورإبينفرين في هذا المجال بكونه أقل كثيرا من نشاط الإبينفرين .

تأثير الإبينفرين علي تحليل جليكوجين الكبد :

يعمل الإبينفرين علي تحلل الجليكوجين إلي جلوكوز خلال مستقبل ألفا الأدرينالي التأثير الموجود علي الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية من خلال ميكانيكية خاصة تشمل إنتقال أيونات الكالسيوم إلي داخل الخلية . ويمثل الشكل التالي تخطيط مسارات التفاعلات في هذا المجال.



(PI) , Phosphatidylinositol - (PIP) , Phosphatidylinositol -P (PIP2),Phosphatidyl-inositol biphosphate - (IP3), inositol triphosphate - (IP2 , inositol diphosphate (IP) , inositol phosphate - (PDE) , Phosphodiestrase - (DG) , Diacylglycerol.

يرتبط الإبينفرين بمستقبل ألفا نتيجة لحدوث الإجهاد. فتتكون نتيجة لذلك رسالة ثانية (2nd massenger) غير محددة الطبيعة غير أنها تشمل تغيرات في دورة الفوسفوليبيدات . وتودي هذه التأثيرات إلي زيادة مستويات أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية وذلك نتيجة نكوين الـ (inositol triphosphate)(IP3) وتحريك الكالسيوم من الشبكة الإندوبلازمية أو من الميتوكوندريا حيث يترسب فيها علي هيئة فوسفات الكالسيوم. ينبه إرتفاع مستوي أيونات الكالسيوم إنزيم الـ (Phosphorylase kinase) الذي يحفز تحويل Phosphorylase (b) إلي Phosphorylase (a) وهي الصورة النشطة وتحويل جلوكوز ـ ١ - فوسفات (G.1.P) إلي جلوكوز ـ ٦ ـ فوسفات (G.6.P) ثم إلي جلوكوز يتم إفرازه في الدم ليرتفع مستواه تحت هذه الظروف. وقد يكون لمستقبل بيتا (٢) الأدرينالييي الإثارة أهمية لتأثيرات الإبينفرين علي خلايا الكبد في بعض الحيوانات والإنسان . وعليه فقد يتم تنظيم فعل الإبينفرين علي تحليل الجليكوجين بواسطة النوعين من المستقبلات ألفا (١) وبيتا (٢) .

ولهرمونات الدرقية والجلوكوكورتيكويدات تأثيرات منظمة علي المستقبلات الأدرينالينية الإثارة (Adrenergic receptors) . فيرتفع تركيز مستقبلات بيتا (١) الأدرينالينية الإثارة في القلب في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية (hyperthyroid state) . كما يزداد عدد مستقبلات بيتا عند حدوث أي تغير في عدد مستقبلات ألفا في حالة غياب الجلوكوكورتيكويدات .

الإنكفالينـــــات Enkephalins :

لقد إرتفعت أهمية الببتيدات الأفيونية (Opioid peptids) خلال السنوات القليلة الماضية . فلقد أصبح ثابتا الآن إفراز البيتا ليبوتروبين (β - lipotropin) والبيتا إندورفين (β-endorphin) جنبا إلي جنب مع هرمون الـ (ACTH) من خلايا الكورتيكوتروف (corticotroph) في النخامية الغدية كإستجابة لحدوث الإجهاد . وتعتبر الإنكفالينات

مكونات صغيرة مشاركة في تركيب الإندورفين حيث يبدو أنها نواتج تركيبات عاملية (genes) منفصلة عن تلك المتكونة نتيجة تأثير الـ (Proopiomelanocortin)(POMC) في خلايا الـ (corticotroph) . ولقد ثبت أن نخاع غدة فوق الكلية هو المكان الرئيسي لتكوين الإنكيفالينات الموجودة في الدورة الدموية. ويتم إفرازها من خلايا النخاع عن طريق التخلاق الخلوي (Exocytosis) من الحبيبات الإفرازية عقب التنبيه الكوليني (Cholinergic stimulation) وسيلان الكالسيوم داخليا .

أعراض إستئصال غدة فوق الكلية :

لا يظهر أي أثر واضح عند إستئصال غدة واحدة من غدد فوق الكلية إذ تنشط الغدة الأخري لتعوض فقد الأخري . ولكن يودي إستئصال الغدتين معا إلي نفوق الحيوان خلال أيام . تظهر أثناؤها أعراض مميزة منها ما يأتي :

١) فقد الشهية مع حدوث قيئ وإسهال ونقص سريع في الوزن مع ضعف عام .

٢) فقد كميات كبيرة من سوائل الدم لخروج بعضها في البول ودخول بعضها إلي الأنسجة

٣) حدوث بعض التغيرات الكيميائية في الدم نذكر منها ما يأتي :

١) نقص كمية الصوديوم مع زيادة كمية البوتاسيوم نتيجة لخروج الصوديوم بكثرة في البول . ويتسرب البوتاسيوم من الأنسجة إلي الدم مع قلة إخراجه في البول.

٢) زيادة كمية الكالسيوم وأملاح الأمونيا والفوسفات.

٣) زيادة حموضة الدم نتيجة لخروج كثير من الأملاح القاعدية في البول .

٤) نقص كمية السكر في الدم .

ويمكن تجنب هذه الأعراض وإطالة عمر الحيوان بالطرق الآتية :

١) منع إعطاء الحيوان أملاح البوتاسيوم .

٢) حقن مقادير كبيرة من محلول كلوريد الصوديوم ٩ر٪ .

٣) رفع نسبة الجلوكوز في الدم بالحقن .

٤) علاج إرتفاع حموضة الدم بالحقن ببيكربونات الصوديوم .

وتمنع كل هذه المعاملات أو تعطل ظهور الأعراض الشديدة للإستئصال . ولكن إذا أريد عودة الحيوان إلي حالته الفسيولوجية العادية فيجب إعطاؤه مقادير كافية من مستخلص الغدة وبصفة مستمرة .

مـرض أديسـون Adeson's desease :

قد يصيب الغدة التلف - في بعض الأحيان - نتيجة الإصابة بميكروب السل . فتظهر علي الحيوان في هذه الحالة نفس أعراض إستئصال الغدة السابق ذكرها ولكن بصورة تدريجية نتيجة لبطء حدوث المرض . ويسمي هذا المرض بمرض أديسون Adeson's desease .

وأهم أعراضـه :

١) ضعف الشهية وإختلال الهضم مع نقص حمض الإيدروكلوريك المعدي .

٢) الضعف العـام .

٣) إنخفاض ضغط الدم .

٤) نقص سرعة التمثيل الغذائي القاعدي مع إنخفاض درجة حرارة الجسم .

٥) تلون الجلد والأغشـية المخاطيـة بلون قرمزي أو أسمر في مناطق الصدر والبطن والوجه نتيجة زيادة ترسيب صبغة الميلانين .

٦) ضعف لوظائف التناسلية .

٧) حدوث تغيرات في التركيب الكيميائي للدم مشابهة لحالات إستئصال الغدة .

وينتهي هذا المرض بالموت في مدي سنة أو سنتين . ويمكن علاج هذا المرض بنفس طريقة علاج إستئصال الغدة السابق ذكرها .

هرمونات الخصية – الأندروجينات

مقدمـــــــة :

تعتبر فسيولوجيا الغدد الصماء في الذكر والتأثيرالمتبادل للعديد من الهرمونات المتصلة والمرتبطة بتحديد الجنس والتطور الجنيني والنمو والنضج الجنسي من أوضح الأمثلة علي التميز أو التخصص الهرموني المؤثر علي هذه النواحي . ويرتبط التكامل بين تأثيرات هذه الهرمونات المختلفة بالتداخل التأثيري للعديد من الإشارات سواء أكانت هذه الإشارات هرمونية أو عصبية ، والصادرة إما من الجهاز العصبي المركزي أو الهيبوثالاماس أوالنخامية الغدية أوالخصي وللخصية وظيفتان أساسيتان هما إنتاج هرمونات إستيرويدية منظمة للنشاط الجنسي في الذكر بالإضافة إلي وظيفتها في التكوين الجاميطي .

وتشمل هرمونات الذكورة هرموني الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية والهرمونات الأندروجينية الإستيرويدية والتي تفرز من الغدد الجنسية (الخصي) وهي :

١) Testosterone
٢) Androstenendione
٣) Dehydroepiandrosterone
٤) 5 - α - dihydrotestesterone

كما تلعب الهرمونات الإستيرويدية الأنثوية مثل الإسترون (estrone) الإستراديول (estradiol) دورا هاما في الذكر عند ظروف معينة .

وسنتناول فيما يلي بيولوجية وبيوكيميائية الأندروجينات والهرمونات المنبهة للغدد الجنسية في الذكر بينما سنتناول فيما بعد النواحي الهرمونية للإخصاب وتحديد الجنس .

صفات الـــذكر Characteristics of a male :

يتماثل كل من الذكر والأنثي مورفولوجيا خلال المراحل الجنينية المبكرة إلا أنه – بعد مدة معينة من التطور الجنيني - يظهر التأثير الحتمي للمعلومات الوراثية الموجودة علي كروموزومات كل من الذكر (XY) والأنثي (XX) لتحويل الغدد الجنسية الغير مميزة إلي

خصي في الذكر ومبايض في الأنثي .

وكما سبق ذكره ـ فللخصية بالإضافة إلي وظيفتها في التكوين الجاميطي للجاميطات الذكرية (الإسبرمات) تختص بوظيفة أساسية أخري وهي تكوين وإفراز الهرمونات الإستيرويدية الأندروجينية (تستوستيرون) حيث تلعب هذه الهرمونات دورا سائدا من التميز الجنسي والنمو وإستمرار الأنسجة التناسلية الضرورية لإستمرار النوع والصفات الجنسية الثانوية بالإضافة إلي تأثيراتها البنائية علي نمو الجهاز الهيكلي والعضلات الهيكلية .

ويتميز الذكر بستة صفات هي :

١) التركيب أو التكوين الكروموزومي (XY) .

٢) وجود غدد جنسية ـ من الناحية التركيبية والوظيفية ـ هي الخصي .

٣) القدرة علي إنتاج الأندروجينات بكمية كافية .

٤) وجو الأعضاء الجنسية الداخلية والخارجية المميزة للذكورة .

٥) السلوك الجنسي للذكر .

٦) الرضاء النفسي بدور الذكر .

من ذلك نري إن النطاق الذكري للفرد يشمل أربعة صفات فسيولوجية ذات أساس وراثي وصفتان سيكولوجيتان هما السلوك الذكري الفطري والقناعة بدور الذكر . ولقد أظهرت نتائج الدراسات الحديثة الدور الأساسي لكل من الأندروجينات في التطور الجنسي الجنبي ودور المخ - فيما بعد الولادة - في التطور الجنسي بصفة خاصة . كما أوضحت الدراسات دور الأندروجينات في إظهار السلوك الجنسي الذكري عند الجماع في بعض الأجناس الحيوانية .

العلاقة المورفولوجية والتشريحية للجهاز الذكري :

يتكون الجهاز التناسلي الذكري من الغدد الجنسية (خصيتان) قنوات إخراجية أو إفرازية (البربخ - الأوعية الناقلة - القناة القاذفة) والعديد من التراكيب الإضافية (البروستاتا - الحويصلات المنوية - الغدد البصلية المبالية bulbourethral - القضيب)

الخصي The testes :

قد تقع الخصي داخل تجويف الجسم أو خارجه داخل كيس خاص يسمي بكيس الصفن (scortum) والذي يكون معلقا خارج التجويف البطني بين الطرفين الخلفيين . ويلعب كيس الصفن بجانب وظيفته في إحتواء الخصيتين دورا هاما في تنظيم درجة الحرارة المناسبة لوظيفة الخصية حيث يلزم درجة حرارة خاصة مناسبة لكي يقوم الخصية بدورها في التكوين الجاميطي . وتخرج الخصيتين من داخل التجويف البطني أثناء التطور الجنيني لتستقر خارج هذا التجويف داخل كيس الصفن . ويودي فشل الخصيتين في الخروج من التجويف البطني إلي ما يعرف بخفاء الخصيتين (cryptorchidism) وهو ما يودي إلي العقم .

وتتكون كل خصية تركيبيا من نسيج لبي (Parenchyma) مكون من أنيبيات منوية محاطة بكبسولة مكونة من ثلاثة طبقات هي :

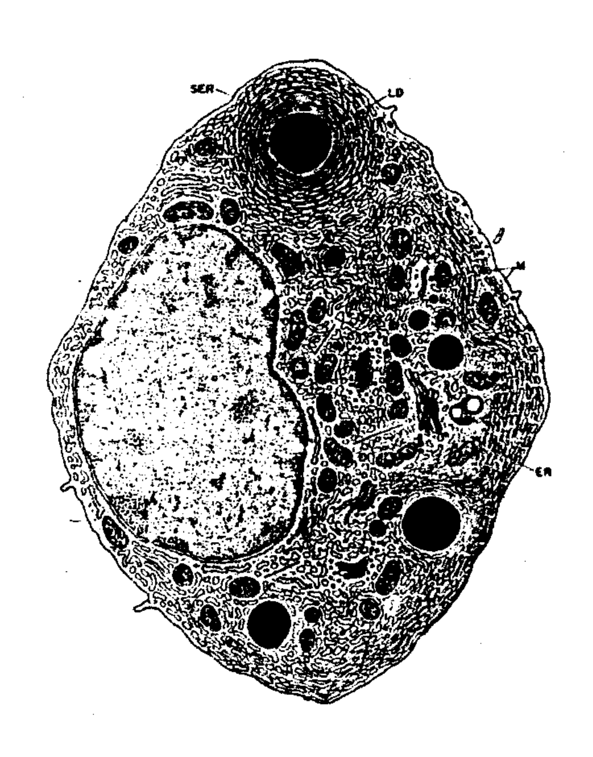
١) الغلالة الغمدية Tunica vaginalis
٢) الغلالة البيضاء Tunica albuginea
٣) الغلالة الوعائية Tunica vasculosa

وتقسم الغلالة البيضاء Tunica albuginea الأنيبيات المنوية - في لب الخصية – إلي فصيصات (lobules) . وتمثل الأنيبيات المنوية مكان تكوين الجاميطات الجنسية الذكرية (الإسبرمات) . ويبلغ مجموع أطوالها إلي ما يقرب من النصف ميل (٨٠٠ مترا) . وتترتب الأنيبيات المنوية في إطار شديد الإلتفاف غير منتظم. ذات جيوب مقفلة تفتح في الأنيبيات

المستقيمة (tubulus recti) والتي تفتح بدورها في شبكة الخصية rete testis ثم في أنابيب البربخ (epididymal duct). ويتكون جدار الأنيبيبات المنوية من خلايا طلائية جرثومية (Germinal epithelium cells) والتي تعتبر مكان حدوث عمليات التكوين الإسبرمي . وتنتقل الإسبرمات حديثة التكوين خلال فراغ الأنيبية المنوية إلي البربخ حيث يتم تخزينها . وتحتوي جدر الأنيبيبات المنوية علي تراكيب معقدة عبارة عن مجموعة من طبقات عديدة من الخلايا الطلائية الجرثومية يتخللها خلايا خاصة تعرف بخلايا سيرتولي (Sertoli cells) تقع قواعدها علي الغشاء القاعدي للأنيبيبات المنوية ويمتد أطرافها لتصبح محاطة بالعديد من الخلايا الجرثومية حيث يجري عندها عمليات إنضاج تلك الخلايا . ولا يعرف علي وجه اليقين وظائف خلايا سيرتولي في الذكر التام النضج . إلا أنه يعتقد أن لها دور غذائي والتهامي (Phagocytic) حيث تكون مسئولة عن التخلص من الخلايا الجرثومية المحطمة في الطلائية الجرثومية للأنيبيبات المنوية . ولقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة إمكان تنبيه خلايا سيرتولي بواسطة هرمون الـ (FSH) لإفراز نوع من البروتين القابل للإتحاد بالإندروجينAndrogen Binding Protein (ABP) داخل فراغ الأنيبية المنوية . وتفرز خلايا سيرتولي – في جنين الذكر – مادة تعرف بعامل تثبيط قناة مولاري Mullerian Duct Inhibitory Factor (MDIF) والذي يعمل علي إضمحلال قنوات مولاري ويوقف تطور الرحم وقنوات فالوب . وعليه فلخلايا سيرتولي مجموعتين من التأثيرات البيولوجية الرئيسية تختلف فيما إن كانت داخل الخصية الجنينية أو الخصية التامة النضج .

وتحتوي الخلايا البينية في الخصية (Interstitial cells) – وهي الخلايا الموجودة بين الأنيبيبات المنوية والتي تكون حوالي ٥٪ من وزن الخصية الكلي – علي خلايا الخصية الصماء المعروفة بخلايا ليدج (Leydig cells) والتي توجد علي هيئة عناقيد تقع في النسيج الأساسي المكون من نسيج ضام بين الأنيبيبات المنوية .

ويبين الشكل التالي رسما تخطيطيا لخلايا ليدج والتي تشبه إلي حد كبير بـاقي الخلايـا المفرزة للهرمونات الإستيرويدية وعلي الأخص خلايا الجسم الأصفـر . وتمثـل أغشـية الشـبكة الإندوبلازمية الناعمة مكان تحويل البرجنانولون إلي تستوستسرون .



وفي الرسم ترمز الـ (LD) إلي الليبيدات والـ (M) إلي الميتوكوندريـا والــ (ER) إلي الشـبكة الإندوبلازمية والـ (SER) إلي الشبكة الإندوبلازمية ناعمة السطح .

النظـــــام القنـــــوي Duct system :

يصل النظام القنوي كل خصية بالإحليل أو المبال أو قنـاة مجـري البـول (Urethera) الخاص بها . ويعمل هذا النظام علي نقل الحيوانات المنوية الناضجة أثناء القذف . ويتكون من البربخ(Epididymus) والوعاء الناقل(Ductus deferens)والقناة القاذفة(Ejaculatory duct)

والبربخ تركيب قصير ضيق يتصل بنسيج الخصية . وتتم عمليات إنضاج الحيوانـات المنوية أثناء مرورها من البرزخ إلي الوعام الناقل . ويصل الوعاء الناقل ما بـين البربخ والقنـاة القاذفة . ويتم إنتقال الحيوانات المنوية خلالة بمساعدة الإنقباضات الدودية للعضـلات الناعمـة الموجودة في جداره . وتوجد القناة القاذفة عند إندمـاج الوعـاء النـاقل بـالحويصلات المنويـة . ويمتد خلال البروستاتا إلي المبال أو الإحليل (Urethra) .

التراكيـــــب الإضــــــافية :

تشـمل الـتراكيب الإضافيـة أو الثانويـة : الحويصـلات المنويـة Seminal vesicles وغدة البروستاتا Prostate gland والغدد البصيلية المبالية bulbouretheral glands والقضيب Penis . وتفرز الحويصلات المنوية تحت تأثـير الأندروجينـات إفـرازات مخاطيـة تكـون الجـزء الأكبر من حجم القذفة . أما البروستاتا فهي عضو عضلي يتكون من غدد حويصلية أنبوبيـة . وتتميز إفرازاتها بشدة إسـتجابتها للأندروجينـات وهـي غنيـة بـإنزيم الفوسـفاتيز الحـامضي . والـذي يعتـبرأحد مكونـات القذفـة. أمـا الغددالبصيليـة المباليـة فتسـمي أحيانـا بغـــدد كوبـر Cowper's gland وتفرز إفرازات مخاطيـة قاعديـة في الإحليـل أو المبـال أو قنـاة مجـري البـول لمعادلة الحموضة .

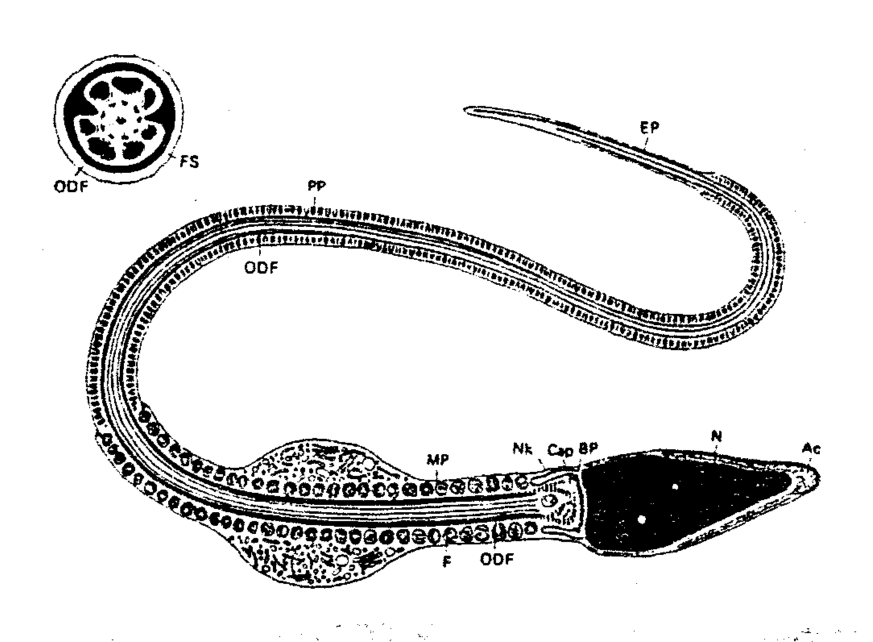
ويعتبر القضيب العضو التناسلي الخارجي . وهو يحمل المبال أو قناة مجري البول إلي خارج الجسم . وتتميز أنسجته الإنتصابية بشدة إحتوائها علي الأوعية الدموية حتي إذا إمتلأت بـالدم ينتصب القضيب ويصبح في حالة صلبة ليسهل دخولة وإفراغ المـني في القنـاة التناسـلية للأنثي

الحيوانـــــات المنويـــــة :

يحتوي الحيوان المنوي ذو التركيب الكروموزومي الأحادي Haploid علي أي من كروموزومي الجنس المذكر (Y) أو المؤنث (X) . ويوضـح الشـكل التـالي تركيـب الحيـوان المنوي الذي يتكون تشريحيا من الرأس (Head) والذيل (Tail) .ويقسم الذيل إلي أربعة أجـزاء هي الرقبة Neck والتي أشير اليها في الرسم بالـ (NK) والقطعة المتوسطة Middle piece رمز

لها بالرمز (MP) والقطعة الأساسية Principal piece رمز لها بالرمز (PP) والقطعة النهائية End piece رمز لها بالحروف (EP) .

ويغطي رأس الإسبرم بقلنسوة أو أكروسوم (AC) Acrosomal cap وتحتوي القطعة الوسطية علي ميتوكوندريا مستطيلة تلتف حلزونيا حول ألياف سوطية (F) . ويتكون الخيط المحوري لسوط الإسبرم من خطين مفردين محاطة بتسعة خيوط صغيرة مزدوجة (ODF)



المنـــــــي أو السائـــــــل المنوي :

السائل المنوي عبارة عن خليط من إفرازات مختلف الغدد الإضافية للقناة التناسلية .
وهو غني بالفراكتوز وحمض الأسكوربيك والبروستاجلاندينات والكارنتين (Carnitine) والعديد من الإنزيمات مثل الفوسفاتيز الحامضي والديهايدروجيناز والـ Muramidase والـ Aminotransferase .

التركيب الكيميائي ـ التخليق الحيوي ـ التأثيرات البيولوجية لهرمونات الخصية :

يمكن تلخيص التأثيرات البيولوجية للعشرة هرمونات المرتبطة أو المؤثرة علـي التطـور والنشاط الجنسي والتناسل في الذكر في الجدول التالي . وفيه أوضحنـا إسـم الهرمـون ومكـان إنتاجـه أو تكوينـه (Site of production) والنسـج الرئيسـي المستهدف لفعـلـه) (Principal target tissue) ووظيفته البيولوجية الأساسية (Principal biological function)

Hormone	Site of production	Principal target tissue	Principal biological function
teroid hormones			
Testosterone	Leydig cells of testes	Many	Maintenance of functional male reproductive system and secondary male sex characteristics
5α-Dihydrotestosterone (DHT)	Prostate	Prostate	See Table 12-3
Androstenediol	Testes	Many	Not known with certainty
Dehydroepiandrosterone	Testes		
Estradiol	Testes		Not known with certainty
'eptide hormones			
LH	Adenohypophysis	Leydig cells	Stimulate steroidogenesis α production of testosterone
FSH	Adenohypophysis	Sertoli cells	Secretion of androgen binding protein
Gonadotropin releasing hormone (GnRH)	Hypothalamus		
Inhibin	Sertoli cells	Hypothalamus–pituitary	Feedback inhibition of FSH secretion
Prolactin	Adenohypophysis	Leydig cells	Potentiates the actions of LH

أولا : الهرمونات الإستيرويدية Steroid hormones :

١) الأندروجينات Androgens :

الأندروجينات عبارة عن هرمونات إستيرويدية تسبب تميز ونضج الأعضاء الجنسية وتطور الصفات الجنسية الثانوية للذكر . كما أنها تظهر السمات السلوكية له لتمكنه من أداء دوره في التناسل . ويعتبر التستوستيرون (Testosterone) والـ 5-α-dihydrotestosterone أهم الأندروجينات في الذكر البالغ . ويبين الشكل التالي الطرق التمثيلية لإنتاج الإستيرويدات الأندروجينية الرئيسية في الإنسان (الرجل) .

Cholesterol

Pregnenolone — Δ^5 pathway

Dehydroepi-androsterone

Androst-5-ene-3β-17β-diol

Progesterone — Δ^4 pathway

Androstenedione

Testosterone

5α-Dihydro-testosterone (DHT)

Androstanediol

وكما سبق أن ذكرنا فالأندروجينات المتكونة طبيعيا هي في حقيقة أمرها عبارة عن إستيرويدات ذات ١٩ ذرة كربون . ويعتبر التستوستيرون الأندروجين الرئيسي في الذكر والذي تكونه وتفرزه الخصية . كما يتم إفراز وتكوين عدد آخر من الأندروجينات ولكن بتركيزات منخفضة والتي أهمها Androstenedione and Androst - 5 -ene - 3 - β - diol

ويلخص الجدول التالي مستويات البلازما (plasma concentration) ومعدل إفراز الخصي (Testes secretion rate) ومعدل التمثيل الغذائي (Metabolic clearance rate) من الستة إستيرويدات الذكرية الرئيسية في الرجل (ذكر الإنسان) .

Steroid	Plasma concentration (ng/100 ml)	Testes secretion rate (μg/day)	Metabolic clearance rate[a] (liter/day)
Testosterone	700	5000	980
Androsterone-SO_4	43	—	—
Androstenedione	100	2500	2300
Androstane-3α,17β-diol	130	200	>1200
Dehydroepiandrosterone	504	—	—
Dihydrotestosterone (DHT)	30	50-100[b]	500
Estradiol	2-3[c]	10-15[c]	1700

ولقد سبق أن بينا طريقة التخليق الطبيعي للأندروجينات ونود هنا أن نعيد للأذهان ما سبق أن ذكرناه بأنه يتم إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول في ميتوكوندريا خلايا ليدج في الخصية وتكوين البيرجنينولون.ويتطلب تحول البرجنينولون إلي تستوستيرون خمسة تفاعلات إنزيمية والتي تنقسم إلي طريقين الأول من خلال تكوين الـ 17- hydroxypregnanolone والثاني من خلال تكوين الـ 17 - hydroxyprogesterone وهو ما بيناه في الشكل السابق . وتحدث كل هذه التفاعلات في الجزء الميكروسومي (microsomal fraction) من خلية ليدج بالخصية .ويختلف درجة حدوث أي من الطريقين بإختلاف أجناس الحيوانات الثديية فطريق

تكوين التستوستيرون من تحويل البرجنانولون إلي بروجستيرون هو السائد في الجنس الآدمي .

ويعتبر الـ (DHT) Dihydrotestosterone - 5α الصورة الهرمونية النشطة من التستوستيرون حيث يتم تكوينه أساسا في غدة البروستاتا . إلا أنه يوجد من الدلائل ما يشير إلي أنه يتكون أيضا في الخصية والجلد والغدد التحت فكية (Submaxillary glands) . ويتم إختزال التستوستيرون إلي (DHT) بواسطة إنزيم Oxidoreductase- 5α - Kitosteroid - 3 - والذي يتطلب الـ (NADPH) . ويرتبط هذا الإنزيم بالميتوكوندريا والأغشية النووية في غدة البروستاتا . وعليه فلا يتم إنتقال الـ (DHT) إلي الأنسجة المستهدفة أو التي يؤثر عليها ــ مثل معظم الهرمونات الإستيرويدية ـ بل أنه يتكون داخل الخلية التي يؤثر عليها .

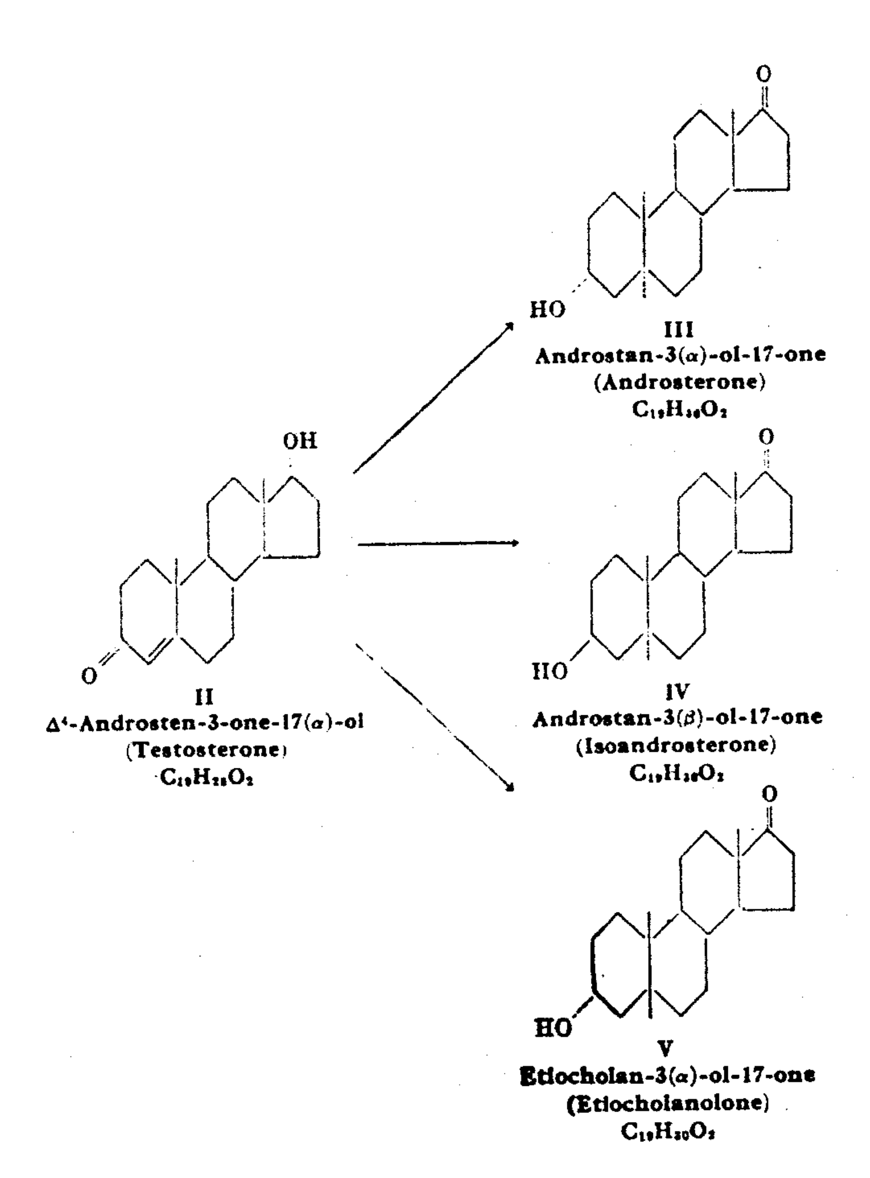
ويتم إنحلال التستوستيرون بطريقين الأول في الكبد وينتج عنه مركبات تحتوي علي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم (١٧) (17 - ketosteroids) والثاني في الخلايا التي يؤثر عليها مكونا Androstanediols and Androstanetriols .

وفي الكبد يتحول التستوستيرون إلي مركبين يحتويان علي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم (١٧) (17 - Keto compounds) هما :

1) Androstan - 3 (α) - ol - 17 - one (Androsterone)
2) Etiocholan - 3 (α) - ol - 17 - one (Etiocholanolon)

ويتحد كلا المركبين السابقين مع حمض الجلوكويورونيك (Glucuronic acid) أو الكبريتات لتكون مركبا ت ذائبة في الماء تفرز مع البول .

والشكل التالي يوضح تفاعلات إنحلال التستوستيرون في الكبد



أما في الخلايا المتأثيرة بالتستوستيرون أو المستجيبة للأندروجين مثل خلايا البروستاتا فيمكن تحول الـ (DHT) إلي (Androstanediols) بإختزال الرابطة الزوجية علي ذرة الكربون رقم (٣) علي الحلقة (A) من (3 - keto) إلي (3 - hydroxyl)

ويرجع عدم فاعلية التستوستيرون عند إعطائه عن طريق الفم إلي تحوله في الكبد إلي الصورة الأقل نشاطا ثم إلي الصورة الخاملة السابق الإشارة اليها . وعليه ــ وتفاديا لحدوث ذلك ـ يعطي التستوستيرون علي صورة ميثايل تستوستيرون (Methyltestosterone) ـ المبين

تركيبه فيما يلي - والذي لا يفقد فعله البيولوجي عند مروره بالكبد .

VII
17(β)-Methyl-Δ^4-androsten-3-one-17(α)-ol
(Methyltestosterone)
$C_{20}H_{30}O_2$

ويمكن للكبد أن يحول بعض المركبات الإستيرويدية الغير أندروجينية إلي أندروجينات نشطة مما يودي إلي ظهور بعض الإضطرابات في دورة الحيض أو الشبق وظهور حب الشباب . ويظهر ذلك في حالات العلاج بالكورتيزول أو نتيجة لزيادة إفراز الكورتيزول في حالة الإصابة بمرض (الإستقعادية) Cushing desease .

وللتستوستيرون بصفة خاصة والأندروجينات بصفة عامة تأثيرات بيولوجية نوجزها فيما يلي

١) يعتبر المسئول عن نمو وتطور الأعضاء الجنسية الثانوية وظهور الصفات الجنسية الثانوية في الذكر وإستمرار بعض هذه الصفات بعد البلوغ . فسبب الحقن بالتستوستيرون في الذكر قبل البلوغ بالتبكير في ظهور وتطور الصفات الجنسية .

٢) يمنع الحقن بالأندروجينات التغيرات الإنحلالية للأعضاء الجنسية الثانوية التي تصحب عملية الخصي . فيسبب الخصي مثلا إضمحلال النسيج الطلائي الغدي للبروستاتا والحويصلان المنوية ولكن يمكن الإبقاء علي هذا النسيج بحالة طبيعية بعد الخصي بالحقن بالأندروجينات . وعلي العموم فيرتبط إرتفاع الخلايا الطلائية لتلك الأعضاء إلي حد كبير بالتنبيه الأندروجيني .

٣) يعتمد تطور كل من القضيب وكيس الصفن علي درجة نشاط الأندروجينات أما إستمرار وظائفها خلال الحياة الجنسية فيتأثر بدرجة أقل من ذلك بكثير بالأندروجينات .

٤) يزيد التستوستيرون ويحفظ حيوية وخصوبة الحيوانات المنوية المخزنة في البربخ .

٥) يؤدي الحقن بكميات كبيرة من التستوستيرون في الحيوانات المستأصل غددها النخامية إلي الإحتفاظ بقدرتها علي تكوين الحيوانات المنوية في الخصية .

٦) ينبه التستوستيرون إفراز الغدد الدهنية بالجلد وإعطاء المظهر الدهني له عند البلوغ الجنسي مما يؤدي إلي ظهور حب الشباب .

٧) يمكن إعتبار التستوستيرون هرمونا متخصصا حيث يؤثر بصفة رئيسية علي الأعضاء التناسلية الثانوية . ويشترك مع هرمون النمو في العمل علي الإحتفاظ بالنيتروجين بالجسم مما يؤدي إلي زيادة تكوين وترسيب البروتين في الأنسجة وخاصة في العضلات الهيكلية فيعطي مظهر القوة العضلية في الذكر .

٨) يعمل التستوستيرون علي حجز الكالسيوم والفوسفور والصوديوم والكلوريد والماء بالجسم

وفي النهاية يمكن إعتبار التستوستيرون المسئول عن العواطف الإنفعالية والجنسية في الذكر

ويمكن تقسيم الإستجابة البيولوجية للأندروجينات إلي أربعة أقسام :

١) تنبيه نمو القناة التناسلية الذكرية .

٢) تنبيه أو ظهور تأثيرات بنائية علي وزن الجسم (العضلات الهيكلية) والإتزان النتروجيني

٣) تطور الصفات الجنسية الثانوية .

٤) تأثيرات علي الجهاز العصبي المركزي والمخ .

وهو ما سنوضحه في الجدول التالي الذي يبين الإستجابات البيولوجية لمختلف الأندروجينات . ولقد أشرنا لأسماء مختلف الهرمونات الإندروجينية في الجدول برموز مشتقه من أول حرف أو أحرف في أسم كل منها كما هو مبين فيما يلي :

T = Testosterone DHT = Dihydrotestosterone E = estradiol

الإستجابات البيولوجية للأندروجينات

الإستجابة البيولوجيــــة	الهرمون
١) تأثيرات أندروجينية علي القناة التناسلية للذكر : تميز ونمو القناة التناسلية الذكرية والتي تشمل: البربخ – البروستاتا – الحويصلات المنوية ـ الوعاء الناقل – غدد قناة بحري البول .	DHT
٢) تنبيه أندروجيني للصفات الجنسية الثانوية : نمو الأعضاء الجنسية الثانوية (القضيب ـ كيس الصفن) ـ خشونة الصوت بإستطالة الحنجرة وسمك الأحبال الصوتية ـ نمو وتوزيــع الشعر علي مختلف أجزاء الجسم .	T
٣) تأثيرات بنائيــــة : نمو الجهاز الهيكلي . نمو العضلات الهيكلية توزيع الدهن تحت الجلد نمو الأعضاء الجنسية المساعدة : البروستاتا الحويصلات المنوية	T DHT T , DHT
٤) تأثيرات علي الجهاز العصبي المركزي : تمييز بعض أعضاء الجهاز العصبي (الهيبوثالاماس – المنطقة القبل بصرية ـ قشرة المخ) . تطور الرغبة الجنسية .	تمثيل الـ T إلي E T

٢) الإستروجينـــــــــــات :

يقوم الذكر بتخليق كمية محدودة من الإستراديول والإسترون . ويتم تخليق ١٠ : ٢٠ ٪ من هذه الهرمونات بواسطة الخصية . أما الكمية الباقية منها فيتم تخليقها في أنسجة غير صماء عديدة مثل المخ والكبد والأنسجة الدهنية والجلد وجميعها تحتوي علي إنزيم الـ Cytochrome - P - 450 aromatase الآزم لتحويل الأندروجينات إلي إستروجينات ما عدا تكوين الإستراديول من التستوستيرون في المخ . ولا يعرف حتي الآن دور الإستروجينات في الذكر .

ثانيا : الهرمونات الببتيدية Peptide hormones :

١) الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins :

وتشمل هرموني الـ (LH) الذي كان يسمي بالهرمون المنبه للخلايا البينية في الذكر (Interstitial cell - stimulating hormone ICSH) وهرمون الـ (FSH) إختصارا لـ (Follicle stimulating hormone) وهما الهرمونان اللذان يتم إفرازهما من النخامية الغدية تحت التأثير المنبه لهرمون الهيوثالاماس المسمي بالهرمون المفرز للهرمون المنبه للغدد الجنسية (Gonadotropin Releasing Hormone GnRH) .

أ) هرمون الـ Luteinizing Hormone (LH) :

يتم تنظيم تخليق وإفراز التستوستيرون في الطور البالغ بواسطة الـ (LH) وبواسطة هرمون الجونادوتروفين الكريوني (Chorionic gonadotropin hCG) في أطوار النمو الجنيني ويتم إفراز الـ (LH) تبادليا بالإرتباط بمستوي التستوستيرون والإستراديول في الدم . وتظهر تأثيرات الـ (LH) علي خلايا ليدج لتنبيه التستوستيرون نتيجة حدوث تفاعل بين هذا الهرمون ومستقبله علي جدار الخلية والذي يؤدي إلي تنبيه تكوين (cAMP) الذي ينشط عملية إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول . وتتشابه ميكانيكية هذا التأثير مع تلك الحادثة علي خلايا الجسم الأصفر في الإناث .

ب) هرمون الـ (FSH) **Follicle Stimulating Hormone :**

وهو الهرمون الـذي يؤثـر علـي خلايـا سـيرتولي في الأنيبيـات المنويـة وبالتعـاون مـع التستوستيرون لبدء إنتاج الإسبرمات بعد البلوغ . وبعد تمـام حـدوث عمليـة التميز الوظيفـي للخلايا الطلائية الجرثومية في الفئران فإنه يصبح للتستوستيرون وحده القـدرة علـي الإحتفـاظ بعملية التكوين الإسبرمي في الذكر . ويتفاعل الـ (FSH) مـع مستقبلة الموجـود علـي غشـاء خلايا سيرتولي ليحدث زيادة فجائية في الـ (cAMP) مما يؤدي إلي تنبيه عمليات تمثيلية إضافية لها علاقة بالتكوين الإسبرمي .

جـ) هرمون الـ (GRH) **Gonadotrophic Releasing Hormone :**

وهو هرمون الهيوثالاماس المنظم لإفـراز هرمونـات النخاميـة المنبهـة للغـدد الجنسـية (FSH , LH) وهو هرمون ببتيدي مكون من عشرة أحماض أمينية ينتهي طرفة الكربوكسـيلي بالـ Glycinamide أما طرفة الأميني فينتهي بالـ Pyroglutamyl .

٢) <u>هرمـــون الـ **Inhibin :**</u>

يفرز من خلايا سيرتولي في الذكر ومن خلايا الحويصلات المبيضية في الأنثي . ويؤثر هذا الهرمون علي مستوي الهيوثالاماس والنخامية لتقليل إفراز الـ (FSH) بالإضافة الهرمونـات الإستيرويدية للغدد الجنسية .

ويتكون هذا الهرمون من وحدتين ببتيديتين متمـاثلتين : الأولي الوحـدة البنائيـة الفـا وزنهـا الجزيئـي ١٨٫٠٠٠ والثانيـة الوحـدة البنائيـة بيتـا بـوزن جزيئـي ١٤٫٠٠٠ وترتبـط الوحدتين معا برابطة أو أكثر من كوبري ثنائي الكبريتيد . وسيتم إعطاء المزيد مـن المعلومـات عن هذا الهرمون عند الكلام عن الهرمونات الأنثوية .

٣) البرولاكتين Prolactin (PRL) :

يتميز مستوي سيرم دم الذكر من البرولاكتين بكونه أقل قليلا عن مستواه في سيرم دم الأنثي . ولقد سبق لنا وصف التركيب البنائي للبرولاكتين . ولا يعرف حتي الآن الدور الحقيقي للبرولاكتين في الذكر . إلا أنه يحدث إنخفاض ملحوظ في ا لكمية المفرزة من البرولاكتين في بعض الظروف التي يحدث فيها نقص إفراز الأندروجينات . وتوجد مستقبلات البرولاكتين علي الغشاء البلازمي لخلايا سيرتولي . ويساعد البرولاكتين علي زيادة التأثيرات التنبيهية للـ (LH) علي عمليات التكوينات الإستيرويدية . وتوجد من الدلالات ما يؤكد وجود تأثيرات للبرولاكتين علي القناة التناسلية في الذكر وخاصة علي البروستاتا والحويصلات المنوية حيث يزيد من مستقبلات الأندروجين .

ولقد أظهرت نتائج البحوث الحديثةو أن زيادة البرولاكتين في الدم (hyperprolactinemia) الذي يصحب الإصابة بأورام النخامية Pituitary tumor يكون مقرونا عادة بإضمحلال الخصية وإنخفاض مستوي التستوستيرون في البلازما والتي يمكن إزالتها بإزالة الورم .

البلـــوغ والتطـــور الجنســــــي

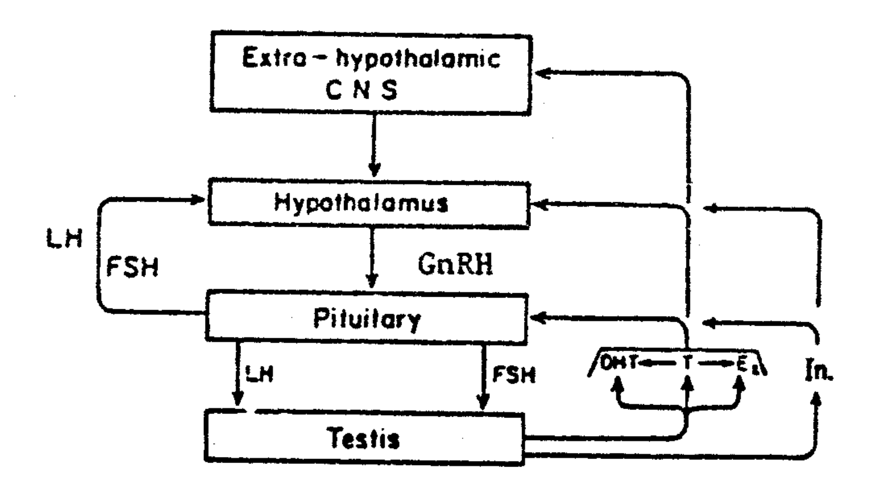
Puberty and Sexual Development

يعرف البلوغ بأنه حدوث تكـامل بـين مجموعـة التغـيرات التشـريحية والفسـيولوجية والهرمونية التي تجعل الذكر قادرا علـي التناسـل . ويحـدث البلـوغ في الغـالـب نتيجـة حـدوث تغيرات متتابعة في النظام الهرموني للغدة النخامية والغدد الجنسية . ويعتقد حدوث إنخفـاض في حساسية التأثير الإغتذاتي العكسي علي محور الجهاز العصبي المركزي ــ النخاميـة النـاتج مـن زيادة إفراز الهيبوثالاماس لهرمون الـ (GnRH) والـذي يـودي بـدوره إلي بـدء إفـراز هرمونـي الـ (FSH) والـ (LH) إلي معدلات أعلي مما هو حادث في أثناء الفترة ما قبل البلـوغ الجنسـي ولقد لوحظ ـ بالإضافة إلي ذلك - زيادة متقطعة في معـدل إفـراز كـل مـن الـ (FSH) والـ (LH) ـ في كل من الإناث والذكور ـ أثناء النوم . إلا أن أسباب ذلك غير معروفة حتي الآن

محور الهيبوثالاماس ـ النخامية ـ خلايا ليدج :

Hypothalamus - Pituitary - Ledig cell Axis :

يمثل الشكل التخطيطي التالي ذلك المحور :



ينظم إنتاج وإفراز الـ (LH) بواسطة المنطقة القاعدية الوسطية للهيبوثالاماس (Hypothalamic Medial - basal region) ويؤدي إتلاف النواة المنحنية للمخ Arcuate nucleus of the brain إلي خفض إفراز كل من الـ (LH) والتستوستيرون . وتقوم الخلايا العصبية ــ التي تنشأ في الجهاز العصبي المركزي ويمتد إلي الهيبوثالاماس ــ بإفراز الكاتيكولامينات والإندورفينات و / أو الدوبامين وكلها تساعد عرضيا علي إنتاج وإفراز الـ GnRH داخل الدورة البابية النخامية الهيبوثالامية . ويرتبط الـ GnRH بمستقبلاته علي أغشية خلايا النخامية الغدية فيؤدي ذلك إلي إفراز الـ (LH) . يتم نقل الـ (LH) عن طريق الدورة الجهازية داخل إلي خلايا ليدج في الخصية .

يؤثر الـ (LH) علي تنبيه تكوين وإفراز التستوستيرون نتيجة لإرتباطه بمستقبلاته الموجودة علي السطح الخارجي لخلايا ليدج مما يؤدي إلي زيادة فجائية في الـ (cAMP) داخل الخلية . كما يساعد إرتباط البرولاكتين بمستقبلاته الموجودة علي جدر خلايا ليدج إلي زيادة فاعلية تأثير الـ (LH) لزيادةمعدل إنتاج هرمون التستوستيرون .

ويرتبط معدل التخليق الحيوي للتستوستيرون ثم إفرازه إرتباطا موجبا بمستوي الدم من الـ (LH) . ويمكن تقليل معدل إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية بزيادة تركيزات الهرمونات الجنسية الإستيرويدية (الأندروجينات والإستروجينات) في الدم مما يؤدي إلي تسهيل إرتباطهم بمستقبلات الإستيرويد في الهيبوثالاماس والنخامية . وهو ما يطلق عليه بالفعل الإغتذائي العكسي السالب (Negative feedback) وعند إنخفاض مستويات الإستيرويدات الجنسية في الدم يرتفع مستوي الـ (LH) وهو ما يسمي بطور إستعادة التأثير الإغتذائي العكسي السالب (Recovery phase of negative feedback) . ولا يعرف حتي الآن التفاصيل الدقيقة لميكانيكية الأفعال الإغتذائية العكسية إلا أنه طالما كان كل من الأندروجينات والإستروجينات عوامل فعالة في إحداث تأثيرات تمثيلية في بعض مناطق

الهيبـــوثالاماس .لذا فإنه من الممكن إعتبار الـ (LH) ناتج تمثيلي للإستيرويدات الجنسية أكثر من كونه أستيرويد محدث لإشارة الفعل الإغتذائي العكسي السالب . ويعتقد أن تنظيم تأثيرات الأفعال الإغتذائية العكسية علي إفراز الـ (LH) ينتج عن تأثير كل من كمية الـ GnRH المفرزة من الهيبوثالاماس بالإضافة إلي حدوث تغيرات في درجة حساسية خلايا النخامية الغدية المفرزة للـ LH لفعل هرمون الـ GnRH .

محـــور الهيبوثالامــــاس - النخاميـــة - خلايا سيرتولي :

Hypothalamus - Pituitary - Sertoli Axis :

والشكل السابق يمثل أيضا مسار هذا المحور. ففي أثناء مرحلة البلوغ الجنسي يتم نضج خلايا سيرتولي من ناحيتي قدرتها البيوكيميائية وتطورها التشريحي . وذلك تحت تأثير زيادة إفراز هرمون الـ GnRH من الهيبوثالاماس وهرمون الـ FSH من النخامية . عندئذ تبدأ خلايا سرتولي في القيام بوظائف هامة تشمل :

١) البدء في تكوين بروتينات خاصة تشمل البروتين المرتبط بالإندروجين المسمي بالـ (ABP) إختصارا لـ Androgen Binding Protein .

٢) تغذية وتطور الخلايا المنوية (الحيوانات المنوية)

٣) إلتهام الإسبرمات التالفة .

٤) إنتاج سائل غني بالبيكربونات والبوتاسيوم لنقل الحيوانات المنوية الناضجة .

٥) إنتاج الإستراديول من التستوستيرون .

ويبدأ تأثيرات هرمون الـ FSH علي الأنيبيات المنوية إثر إرتباط هذا الهرمون بمستقبلاته الموجودة علي سطح الغشاء البلازمي الخارجي لخلايا سرتولي والذي يؤدي إلي زيادى إنتاج الـ (cAMP) داخل تلك الخلايا ويتم التأثير الإغتذائي العكسي السالب من خلايا سرتولي إلي الهيبوثالاماس والنخامية الغدية عن طريق هرمون بروتيني يعرف بهرمون الـ (Inhibin) والذي يفترض إنتاجه بواسطةخلايا سرتولي . ومما يؤيد ذلك ما يلاحظ من زيادة إفراز الـFSH عند إزالة الخصي والذي لا يمكن إيقافه بأي أندروجين آخر . إلا أنه لم يمكن حتي الآن عزل وتنقية هرمون الـ (Inhibin) أو معرفة صفاته البيوكيميائية وعليه فأي تفاصيل أخري عن تأثيراته المنظمة لهرمونات النخامية غير معروفة حتي الآن .

الجلوبيولين المرتبط بالهرمون الإستيرويدي :

Steroid Hormone Binding Globin (SHBG) :

ترتبط كل الهرمونات الإستيرويدية - فور إتمام إفرازها من الأنسجة المفرزة لها - بواحد أو أكثر من بروتينات البلازما . ويوجد بروتين واحد فقط يسمي بيتا جلوبيولين يعمل علي نقل كل من الأندروجينات والإستروجينات يعرف Steroid Hormone Binding Globin (SHBG) الذي أمكن عزله وتنقيته . وهو جليكوبروتين وزنه الجزيئي ٩٤٠٠٠ . ويستطيع هذا الجلوبيولين أن يميز أي إستيرويد به مجموعة أيدروكسيد علي ذرة الكربون رقم ١٧ في الوضع الفا (17 α hydroxyl) وعليه فيمكن لهذا البروتين الإرتباط بالتستوستيرون والـ DHT والإستراديول ولكن لا يمكنه الإرتباط بالبروجستيرون أو الكورتيزول . ويتم تخليق هذا الجلوبيولين في الكبد ويزداد تركيزه في الدم أثناء الحمل وفي حالات فرط إفراز الدرقية (hyperthyroidism) كما يتميز بإرتفاع تركيزه في الأنثي بمقدار مرتين عن تركيزه في الذكر.

ولا يعتقد أن يساهم هذا الجلوبيولين في طريقة تأثير أي من الأندروجينات أو الإستروجينات مباشرة . غير أنه يعتقد أن من أهم وظائف هذا الجلوبيولين هو توفير مستودع من الهرمون المرتبط يستطيع الإمداد الحر من الهرمون بصفة فعالة من آن إلي آخر .

دور كل من الـ (FSH) والـ (LH) التخليق الحيوي للأندروجينات:

ينحصر دور الـ (LH) في تنبيه التخليق الحيوي للإستيرويدات أو التكوين الإستيرويدي بصفة عامة (Steroidogenesis) في أنه ينبه تكوين الـ (cAMP) كنتيجة لإرتباطه بالغشاء البلازمي لخلايا ليدج . ينشط ال (cAMP) المتكون إنزيمات البروتين كيناز (Protein kinases) والتي تقوم بفسفرة بروتينات معينه محدثة زيادة في معدل الإنحلال المائي (hydrolysis) لإسترات الكولستيرول لتكوين الكولستيرول . ينتقل الكولستيرول المتكون إلي الميتوكوندريا حيث ينشق سلسلته الجانبية ويتكون البرجنانولون Pregnenolone . وتعتبر هذه الخطوة التفاعل المحدد لعملية التخليق الطبيعي للأندروجينات . أما عن دور الـ (FSH) في هذا المجال فلازالت المعلومات الشارحة لهذا الدور قليلة بل شديدة الندرة .

التكوين الإسبرمـــــي Spermatogenesis :

يطلق علي عملية التكوين الجاميطي gametogenesis إصطلاح التكوين الإسبرمي (Spermatogenesis) ويبدأ القدرة علي التكوين الإسبرمي في الذكر من البلوغ وطوال معظم حياة الطور البالغ . وتعتمد عملية التكوين الإسبرمي في الذكر علي العلاقات الخلوية المتخصصة بين الخلايا الجرثومية والخلايا المحيطة بها بالإضافة إلي ضرورة وجود الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية وهي هرموني الـ (FSH) والـ (LH) . وتشترك خمسة أنواع من الخلايا علي الأقل في عملية التكوين الإسبرمي وهي :

١) خلايا سيرتولي ٢) خلايا ليدج ٣) الخلية الجرثومية

٤) الخلايا الطلائية العضلية (myoepithelial) ٥) الخلايا الطلائية للجهاز االقنوي

وتتميز خلايا سيرتولي بإحتوائها علي مستقبلات لكل من الهرمون الببتيدي الـ (FSH) والهرمون الإستيرويدي التستوستيرون.وبينما يكون لكلا الهرمونين دورا هاما في عملية التكوين الإسبرمي فإن هرمون الـ (FSH) بالذات يلزم لتطور ونضج خلايا سيرتولي بالإضافة إلي عملية

التخليق الحيوي لهرمون التستوستيرون أثناء البلوغ الجنسي . فيؤدي أزالة هرمون الـ (FSH) بعد البلوغ بإستئصال النخامية - مثلا - إلي إيقاف عملية التكوين الإسبرمي والتي يمكن إعادتها مرة ثانية بالحقن بجرعات عالية من التستوستيرون . وفي الإنسان يوجد إحتياج مستمر لهرمون الـ (FSH) بالإضافة إلي هرموني الـ (LH) والتستوستيرون .

<u>ولهرمون الـ (FSH) ثلاثة تأثيرات مميزة علي خلايا سيرتولي هي :</u>

١) تنبيه تكوين الإلتصاق الوثيق بينها .

٢) تثبيط إنحلال الإسبرمات .

٣) تثبيط إنتاج وإفراز الـ (ABP) داخل الإنيبيات المنوية .

ويقوم التستوستيرون بتنبيه تكوين الـ (ABP) . والـ (ABP) عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٩٠٠٠٠ وقدرة عالية علي الإرتباط بالتستوستيرون والـ (DHT) . ويؤكد وجود الـ (ABP) علي إرتفاع تركيز التستوستيرون داخل تجويف الأنيبيات المنوية . ولا يعرف دور هذا البروتين علي وجه الدقة . إلا أنه قد يلعب دورا ما في عملية نقل التستوستيرون إلي داخل الأنيبيات المنوية والبربخ . ولا ينتقل هذا البروتين عن طريق الدم .

وتتم عملية التكوين الإسبرمي كلها داخل الأنيبيات المنوية . وتشمل هذه العملية علي العديد من الخطوات المميزة في تتابع خاص ينشأ عنها تكوين خلايا في التتابع الآتي :

١) الخلية الأولية التناسلية ثنائية المجموعة الكروموزومية Gonocyte - XY diploid .

٢) سلف الخلية النطفية ثنائية المجموعة الكروموزومية Spermatogonium - XY diploid .

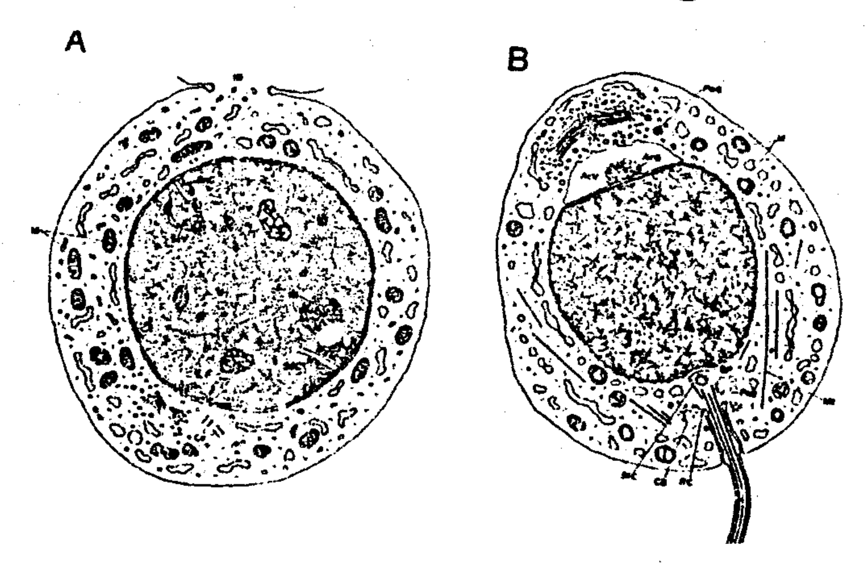
٣) الحويصلة المنوية الأولية رباعية المجموعةالكروموزومية Primary spermatocyte XX - XY

٤) الحويصلةالمنويةالثانويةثنائيةالمجموعةالكروموزومية Secondary spermatocytocyte XX, XY

٥) سلف النطفة وحيدة المجموعة الكروموزومية Spermatid haploid X or Y .

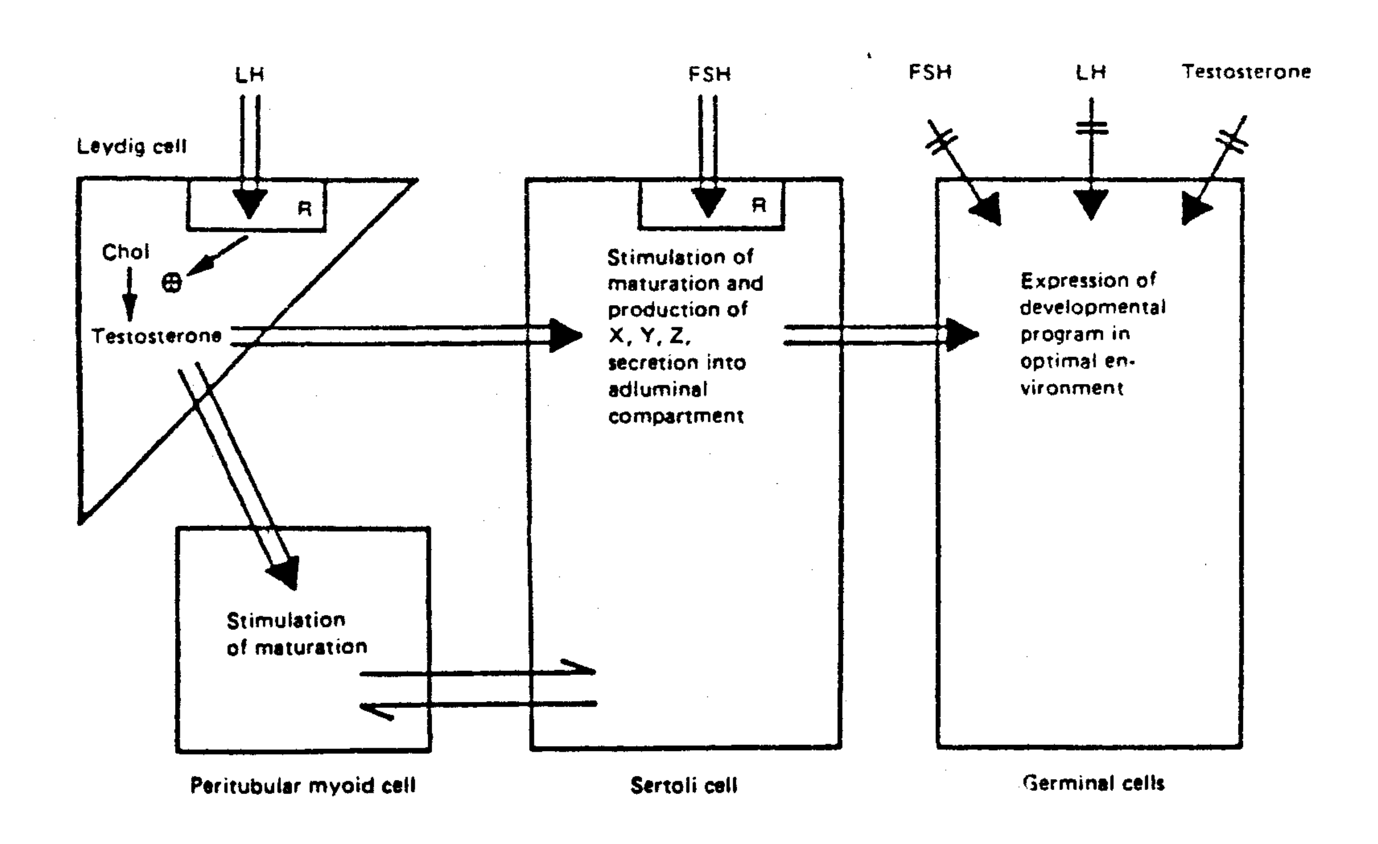
وتستغرق عملية التكوين الإسبرمي في الإنسان حوالي ٦٤ يوما . وتعرف الخلايا التناسلية الإولية المتكونة أثناء التطور الجنيني (Embryonic gonocytes) بسلف الخلايا النطفية أو الإسبرماتوجونيوم(Spermatogonium)وذلك عند بدء التكوين الإسبرمي وتظل كذلك حتي سن البلوغ .ثم تتحول بعد ذلك إلي خلية حويصلية منوية أولية Primary) spermatocyte)والتي تتحول - بعد الإنقسام الإختزالي الاول - إلي خليتين منوية حويصلية ثانوية (secondary spermatocyte) . تنقسم الخليتين الحويصلية الثانوية بعد ذلك لتكون خليتين سلفية وحيدة المجموعة الكروموزومية (إسبرماتيد) . يتحول الإسبرماتيد بعد ذلك إلي خلية نطفية (حيوان منوي أو إسبرم) بواسطة عملية التكوين المنوي (Spermatogenesis) .

والشكل التالي يوضح الخلية الحويصلية (A) والإسبرماتيد (B)



(IB) Intercellular bridges, (M) Metochondria, (SxV) Sex vesicle, (Ce) Centriol, (PaG) Proacrosomal granules, (AcG) Acrosomal granules, (AcV) Acrosomal vesicle, (StC) Striated columns, (Rc) Ring centriole, (CB) Chromatoid body, (PcB) Paracentriolar body .

ولا يوجد أي دليل علي وجود أي دور مباشر لأي مـن الـ (FSH) والتستوستيرون في عملية نضج الخلية الإسبرمية . وتنحصر الإحتياجات الأندروجينية لتمييز الخلايـا الجرثوميـة وتطورها في إعتماد تلك الخلايا علي التفاعلات بينهـا وبين الخلايـا الجسـمية ـ في الخصيـة ـ المجاورة لها وهي خلايا ليدج وسيرتولي والتي تتأثر بالـ (FSH) والأندروجين وهو ما يوضحه الشكل التالي والذي يوضح النمـوذج الـذي إقترحـة (I.B. Fritz) عـام ١٩٧٤ لبيـان أمـاكن التأثيرات الهرمونية أثناء عمليات التكوين الإسبرمي ويوضح هذا النموذج التفـاعل بـين خلايـا ليدج وخلايا سيرتولي . وفي هذا النموذج يفترض أن إنتاج خلايـا سـيرتولي الناضجـة الضئيـل من الإستراديـول يسمح بزيادة تكوين التستوستيرون كإستجابة لفعـل الـ (LH) . ويشـير إنتاج X, Y and Z يشير إلي مواد خاصة تنتجها خلايا سيرتولي في سائل الحويصلات المنويـة مثل البروتين القابل للإرتباط بالأندروجين (ABP) . لاحـظ أن (chol) تشـير للكولسـتيرول وتشير الـ R إلي المستقبل (Receptor) :



هذا وتوجد مستقبلات الأندروجين في الأعضاء والأنسجة التالية :

١) في الأنسجة التي يظهر فيها تأثيرات أندروجينية وتشمل :

أ) القناة التناسلية في الذكر : الخصي ـ البروستاتا ـ الحويصلات المنوية ـ البربخ .

ب) الأعضاء المظهرة للصفات الجنسية الثانوية للذكر : الجلد ـ حويصلات الشعر العرف ـ الداليتان .

جـ) المخ ـ الهيبوثالاماس ـ النخامية ـ المنطقة القبل بصرية ـ قشرة المخ .

٢) في الأنسجة التي يظهر بها تأثيرات بنائية مثل عضلات الإلية والفخذ .

٣) أنسجة أخري : الكلي ـ الرحم ـ الغدد التحت فكية ـ نخاع العظام ـ الغدة الصنوبرية – غدد تحت الجلد ـ الغدد القلفية Preputial glands

المركبات المضادة للأندروجين Antiandrogen Compounds :

يوجد من المركبات الإستيرويدية المضادة للأندروجين ما يتلخص فعلها في منع الأندروجينات الفعالة من الإتصال أو الإرتباط بمستقبلاتها علي الخلايا المستهدفة . ومن أهم هذه المركبات ما يلي :

1) Cyproterone acetate .

2) α, α, α - trifluoro - 2 - methyl - 4 - nitro - m - propionotoluide (flutamide).

3) 6α-bromo-17α-methyl-17β-OH-4 -oxa -5α-androstane -3-one . (BOMT).

هذا وللإستروجين القدرة علي إظهار تأثيرات مضادة للأندروجين أما عن طريق :

١) تثبيط إفراز اللأندروجين من الخصية عن طريق وقف إفراز هرمون الـ (LH) .

٢) التأثير المباشر له في تثبيط التخليق الحيوي للأندروجين في خلايا ليدج .

وفيما يلي نبين التركيب البنائي لأهم المركبات ذات التأثير المضاد للأندروجين

Antiandrogens

Cyproterone acetate

BOMT

Flutamide

الإستيرويدات البنائية Anabolic Steroids :

تعتبر الإستيرويدات البنائية مشابهات للتستوستيرون . وهي تنظم مجموعة من الإستجابات في الجلد والجهاز الهيكلي والعضلات تشمل الإحتفاظ بالنيتروجين والبوتاسيوم والفوسفور الغير عضوي . بالإضافة إلي تأثيراتها علي زيادة الكتلة العضلية . ومن الممكن كيميائيا إنتاج مركبات تزيد من النشاط البنائي ويقلل صفات الذكورة (Androgenicity).

ومن أهم تلك المركبات :

Nandrolone decanoate - Oxandrolone - Stanozolol

وفيما يلي تركيبها البنائي :

Anabolic steroids

Nandrolone-decanoate

Oxandrolone

Stanozolol

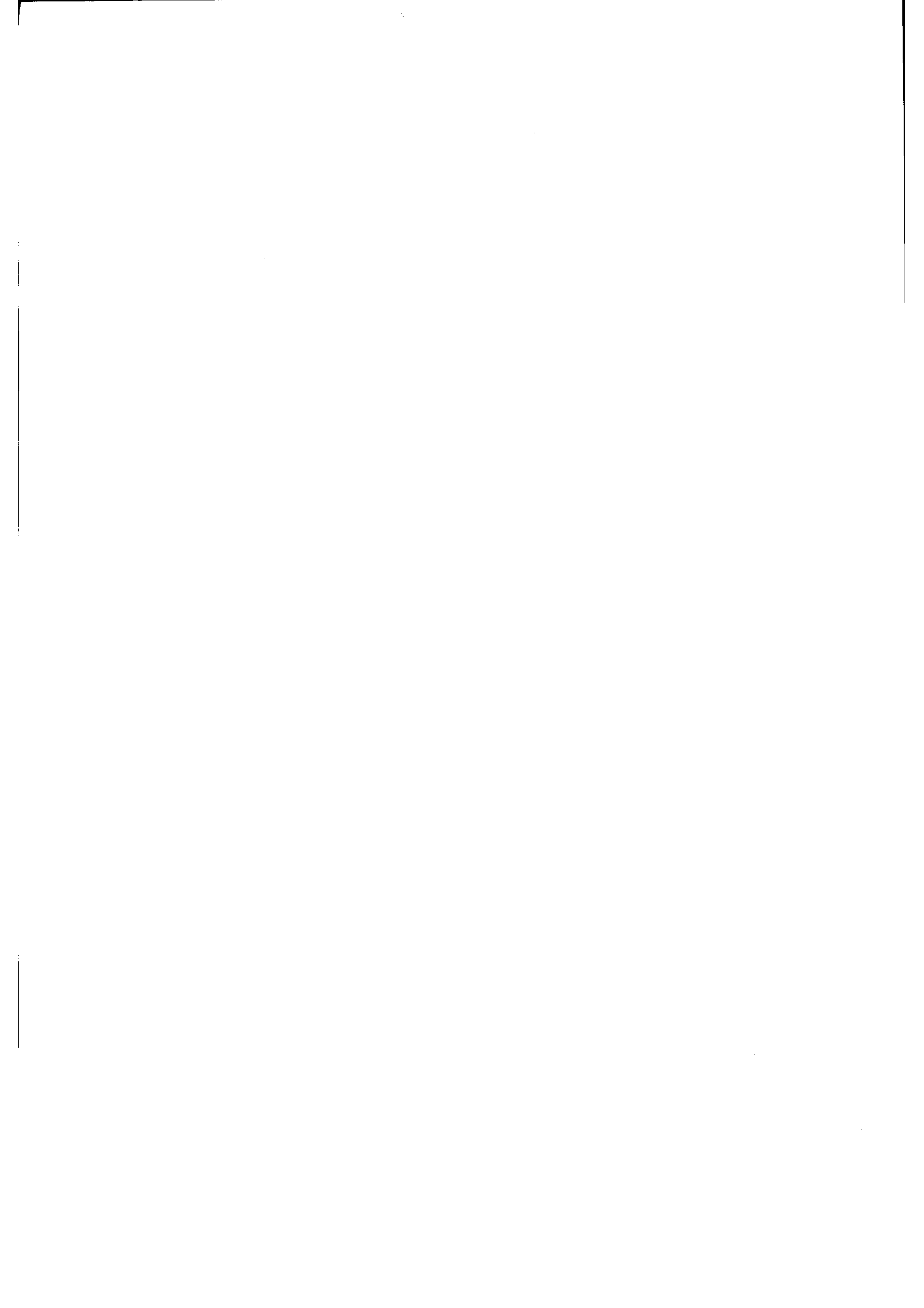
ولا يعرف بالضبط الأساس البيوكيميائي لتأثيرات تلك المركبات علي الجهازين العضلي أو الهيكلي . إلا أنه بما أن أنسجة تلك الأجهزة تحتوي علي مستقبلات الأندروجينات التي تتكون داخل الجسم فإنه يعتقد إمكانية أن تنافس الإستيرويدات البنائية الجلوكوكورتيكويدات المتكونه داخل الجسم في مستقبلاتها علي تلك الأنسجة .

وفيما يلي التركيب البنائي للأستيرويدات ذات تأثير التستوستيرون والمخلقة صناعيا .

Testosterone propionate

Testosterone enanthate

Synthetic testosterone steroid

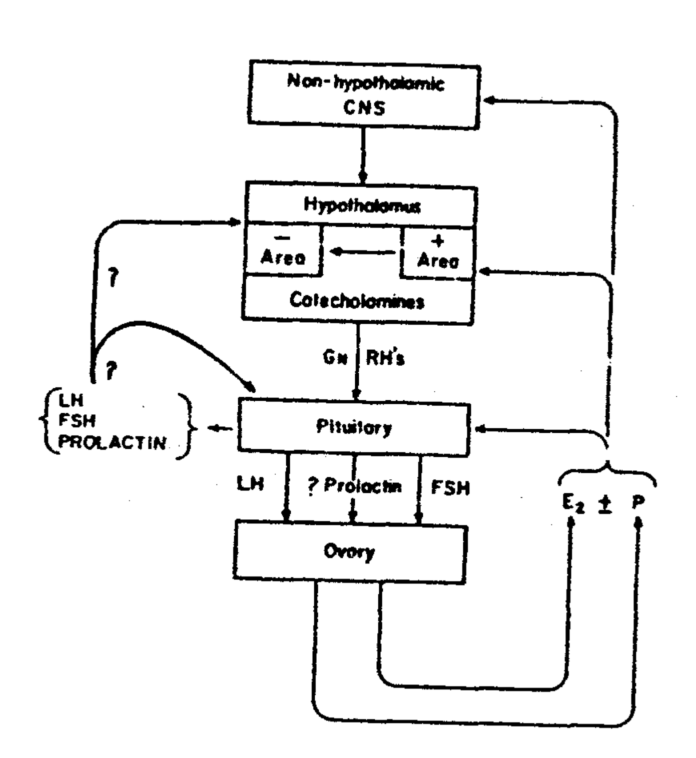


هرمونات المبيض - الإستروجينات والبروجستينات

Estrogens and Progestins

تمهيـــــــد :

تعطي فسيولوجيا الغدد الصماء في الإناث ، وتداخل تأثيرات العديد من الهرمونات المرتبطة بتحديد الجنس والبلوغ الجنسي والحمل وعدد مرات حدوثه وتطور الجنين والولادة وأخيرا توقف الدورة الجنسية (أو إنقطاع الطمث في الإنسان) _ مثالا رائعا علي تعقد ومسئولية هذا الجهاز الهرموني العالي التميز . ويتوقف التكامل الوظيفي للجهاز الهرموني علي التفاعل والتكامل بين الإشارات العصبية والهرمونية الصادرة من الجهاز العصبي المركزي والنخامية والمبيض . وهو ما يوضحه الشكل التالي :



ولا يعتقد أن لأي من الهرمونـات المنبهـة للغـدد الجنسـية مـن النخاميـة الغديـة مثـل الهرمون المنبه لنمو الحويصلة المبيضية (FSH) Follicle Stimulating Hormone أو الهرمـون المنبه لتكوين الجسم الأصفر (LH) Luteinizing Hormone أو هرمون الهيوثالامـاس المسبب لإفراز هرمونات النخامية المنبهة للغددالجنسية Gonadotropin Releasing Hormones GnRH أي تأثيرات مباشرة علي وظائف الجسم في الأنثي عدا تأثيراتهم علي الغدة النخامية والمبايض . ويرتبط بتلك الهرمونات ـ علي الناحية الأخري ـ دائرة من التأثيرات الـتي تظهرهـا الهرمونـات الجنسـية . فللهرمونـات الإسـتيرويدية الأنثويـة المعروفـة بإسـم الإسـتروجينات (Estrogens) والبروجستينات (Progestins) تأثيرات واسعة المدي علي كثير من أنسجة الجسم في الأنثي . وفي النهايـة فـإن تفـرز بعـض الهرمونـات المتخصصـة الأخـري مثـل الريلاكسـين (Relaxin) وهرمون لاكتوجـين المشيمة (Placental Lactogen) وهرمـون المشـيمة الآدمـي المنبـه للغـدد الجنسية (hCG) human Chorionic Gonadotropin في أوقـات خاصـة (عنـد الحمـل وأثنـاء إدرار اللبن) لتحقيق إستجابات هرمونية أساسية في تلك الأوقات .

وعليـه ـــ فسـنتناول في هـذا البـاب بيولوجيـة وبيوكيميائيـة الإسـتروجينات والبروجستينات في الإناث الغير حوامل ثم نتناول العلاقات الهرمونية للحمل والرضاعة (إدرار اللبن) والتطور بالإضافة للدور الهرموني في الإخصاب وتحديد الجنس .

الميـزات العـامة للأنثي Characteristics of a female :

تتشابه الغددالجنسية من الناحيـة المورفولوجيـة في كـل مـن الذكـر والأنثي في أثنـاء الأطوار الجنينية المبكرة . ثم تبدأ في التميز بعد فترة من عمـر الجنـين تختلـف بـإختلاف جنـس الحيوان (بعد ٥ : ٦ أسابيع من عمر جنين الإنسان) . ويكون ذلك كنتيجة لإختلاف التعبير الجيني الموجود علي الكروموزومـات الجنسـية (XX في الأنثي ، XY في الذكـر) . وعندئـذ يبدأ تمييز الغدد الجنسية إلي مبايض في الأنثي أو إلي خصـي في الذكر.وللمبـايض وظيفتين هي

التكوين الجاميطي وإفراز الخلية الجرثومية أو البويضة بالإضافة إلي التخليق الحيوي وإفراز الهرمونات الإستيرويدية الأساسية وهي الإستروجينات والبروجستينات . وتلعب تلك الهرمونات دورا أساسيا في تطور وتمييز ونمو وإستمرار عمل الأنسجة التناسلية الضرورية لتحقيق عملية التناسل وإستمرار النوع . وتتميز الأنثي جنسيا بستة صفات هي :

١) الغدد الجنسية وهي المبايض ذات المميزات التركيبية والوظيفية الخاصة .

٢) إنتاج الهرمونات الجنسية الأنثوية والتي تفرز دوريا في الإناث الناضجة .

٣) وجود الأعضاء الجنسية الخارجية والداخلية المناسبة للأنثي .

٥) السلوك الإجتماعي والتناسلي كأنثي .

٦) الرضاء النفسي بدورها كأنثي .

وتعطي الأربعة صفات الأولي التميز الأنثوي من الناحية العضوية بينما تعطي الصفتين الأخرتين الصفات النفسية والسيكولوجية لها .

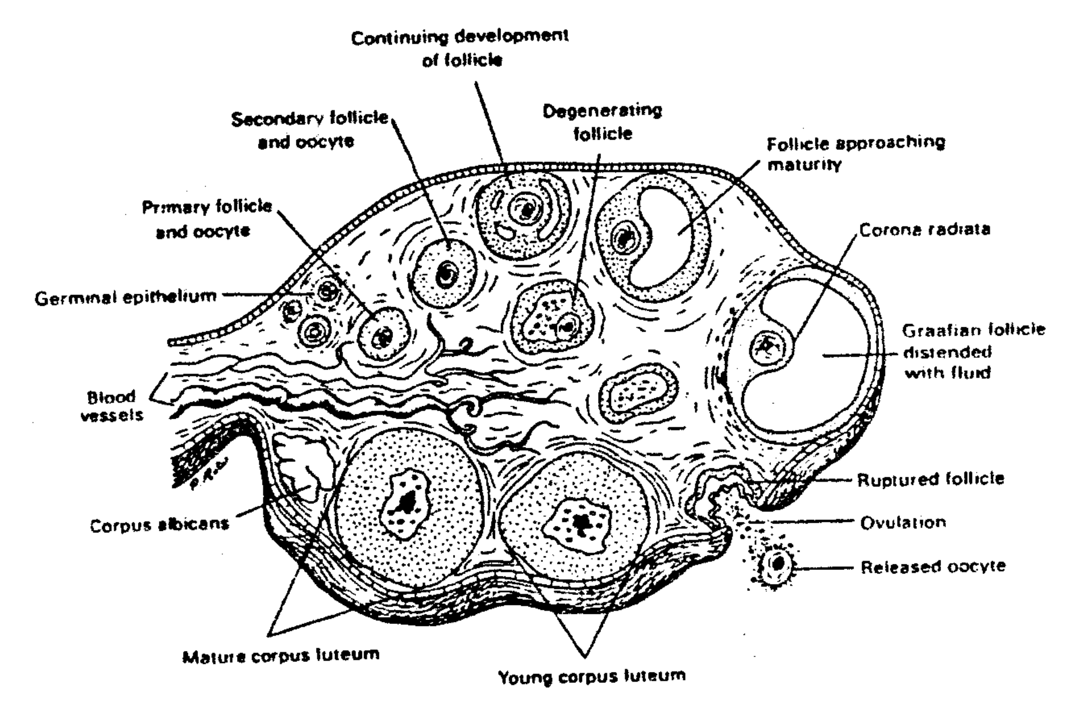
العلاقات المورفولوجية والتشريحية للجهاز التناسلي في الأنثي :

يتكون الجهاز التناسلي في أنثي الثدييات من : الغدد الجنسية (مبيضان) ـ أنبوبتان رحميتان ـ رحم واحد ـ مهبل ـ أعضاء جنسية خارجية ـ والغدد اللبنية (الثديين) .

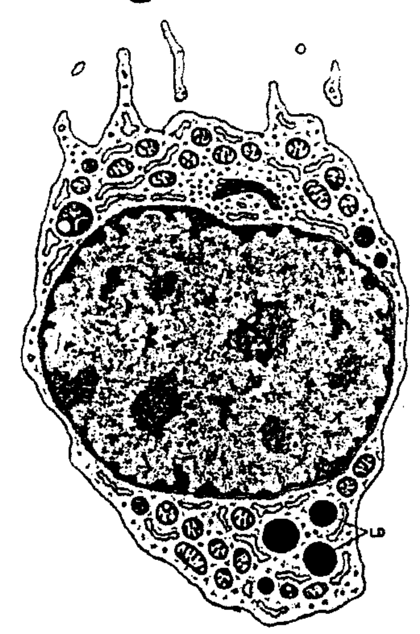
المبايض Ovaries :

يتكون كل مبيض من الناحية التركيبية من القشرة (Cortex) للخارج والنخاع (medulla) للداخل . ويقع مكان تكوين الحويصلات المبيضية تحت الطبقة السطحية من النسيج الطلائي . وتحتوي كل حويصلة أولية علي خلية جرثومية (germ cell) أو خلية بيضية (Oogonium) محاطة بطبقة من الخلايا الطلائية . وتحاط الخلايا الحويصلية بخلايا الغلاف الخارجي (Theca externa cells) يفصل بينهما الغشاء القاعدي للنسيج الطلائي . ويكون نخاع المبيض المنطقة المركزية الوسطية للمبيض وهي خالية من الحويصلات . ويمر المبيض أثناء

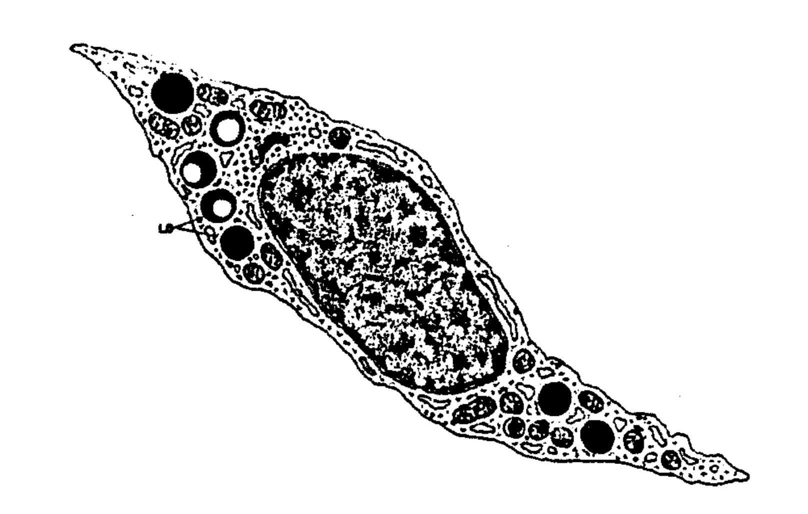
مراحل وظيفته بالعديد من التغيرات التي تعتبر أساسية لتطور الأنثي وبلوغها الجنسي ونشاطها التناسلي . وفيما يلي شكلا تخطيطيا للمبيض مبينا عليه المراحل المختلفة لتكوين الحويصلات المبيضية ثم تبويضها فتكوين الجسم الأصفر ثم الأبيض .



وتتكون الحويصلة المبيضية (Ovarian follicle) من خلية بيضية (oocyte) كبيرة مستديرة محاطة بخلايا حويصلية (Follicular cells) نوضح شكلها في الرسم التالي :



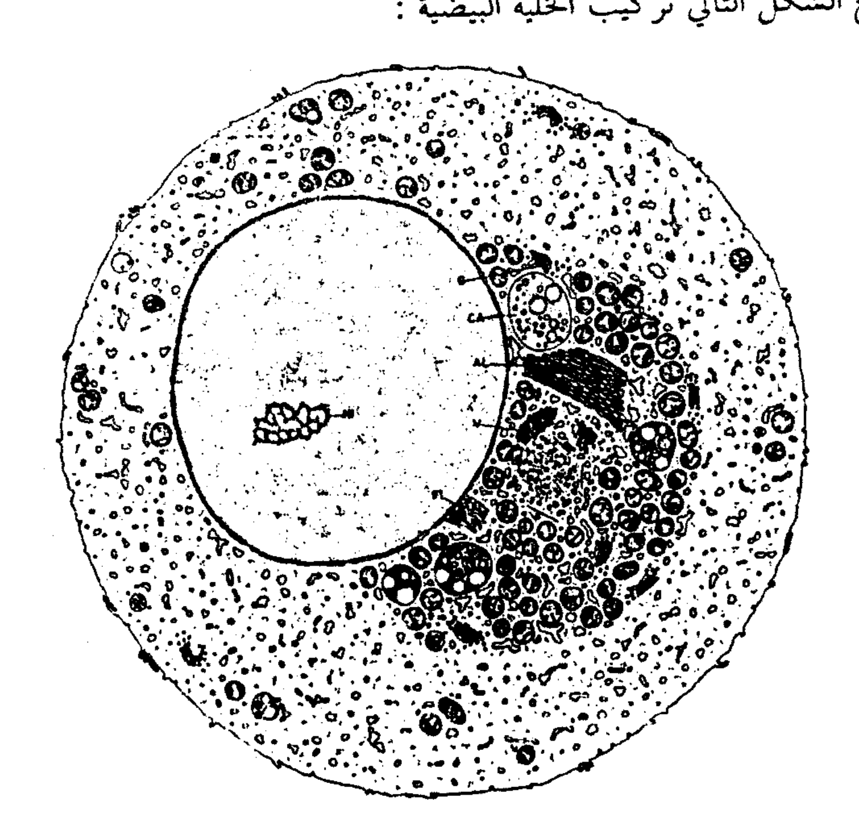
وتحاط خلايا الحويصلة بغلاف يسمي الغلاف الخارجي (Theca externa) يتكون من خلايا نوضح تركيبا في الشكل التالي :



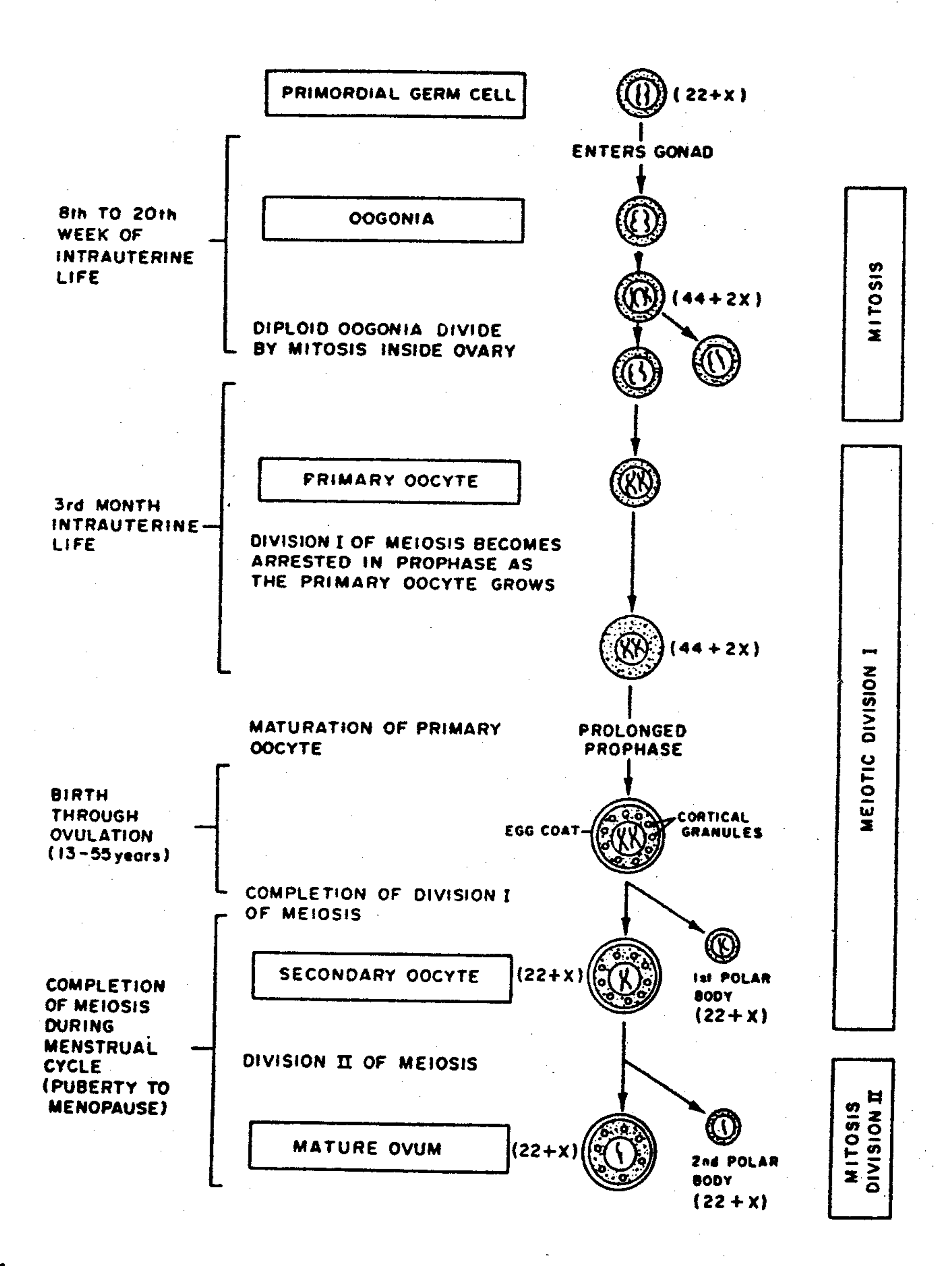
وتتعاون كل من خلايا الحويصلة وخلايا الغلاف الخارجي في عمليات التخليق الحيوي للإستروجينات أثناء تطور الحويصلة المبيضية وقبل عملية التبويض . ويصطلح علي عملية التكوين الجاميطي في الأنثي (Gametogenesis) بالتكوين البيضي (oogenesis) . وعلي النقيض لعملية التكوين الإسبرمي (Spermatogenesis) في الذكر والتي تبدا عند البلوغ وتستمر طوال حياة الذكر فإن عمليات تكوين الخلية الجرثومية في الأنثي تحدث أثناء الحياة الجنينية . فأثناء فترة التكوين الجنيني (Embryogenesis) للأنثي تتكون أعداد من الخلايا الجرثومية الأولية (Primodial germ cells) أو ما يطلق عليها الخلايا البيضية الأولية (oogonia) تكفي طوال حياتها الجنسية . وتحتوي الأجسام القطبية علي نفس العدد من الكروموسومات الموجود في الخلايا البيضية الأولية أو الثانوية **Primary or Secondary oocyte** إلا أنها لاتحتوي علي سيتوبلازم . ففي خلال الإنقسام الإختزالي والذي ينتج عنه تكوين

الجسم القطبي يتجه معظم السيتوبلازم إلي الخلية البيضية . وعند الأسبوع العشرين من الحمل (في الإنسان) فإنه يوجد علي المبيض قرابة السبعة ملايين من الخلايا الجرثومية (Germ cells) الناتجة من الإنقسام العادي . بعد ذلك ـ تتوقف الخلايا الجرثومية عن الإنقسام العادي ويبقي بعض منها خاملا بينما يتحول البعض الآخر إلي مرحلة الخلايا البيضية الأولية (oogonia) حيث تنقسم ـ إنقساماإختزاليا ـ حتي مرحلة اللبتوتين (Liptotene) أو دور الراحة (arrestes prophase) . تصبح تلك الخلايا البيضة الأولية (oogonia) محاطة بخلايا الطبقة المتوسطة (mesenchymal cells) لتكون الحويصلة البيضية الأولية (Primary follicles) . وفي الإنسان ـ يبلغ عدد الحويصلات الأولية عند الميلاد ١ : ٢ مليون حوصلة ينخفض إلي ١٠٠ : ٣٠٠ ألف بويضة عند البلوغ نتيجة لإضمحلال أو موت أعداد منها . ويكفي العدد المتبقي لإمداد الأنثي ببويضة كل شهر وعلي طول ٣٥ : ٤٠ سنة . تظل الخلايا البيضية الأولية (oogonia) علي هذا النحو (Liptotene) أو (arrestes prophase) ليتم أختيار عدد محدود منها ليستمر في النضج حتي مرحلة التبويض وخروج البويضة الناضجة كل دورة حنسية . ويتم هذا الإختيار تحت تأثيرات هرمونية لم يتم الوقوف علي حقيقتها حتي الآن .

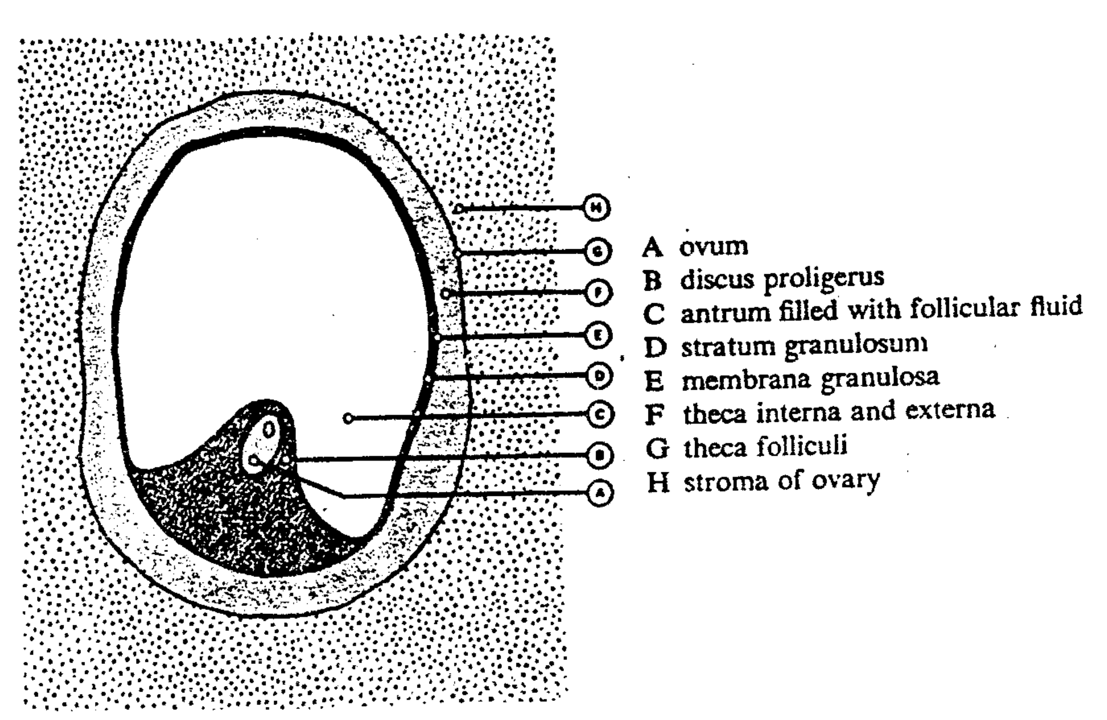
ويوضح الشكل التالي تركيب الخلية البيضية :



وكمثال لطريقة التكوين البيضي نورد في الشكل التالي عمليات النقسام الإختزالي في الخلية الجرثومية في أنثي الإنسان (المرأة) وعلاقته بالعمر والتطور الجنسي :



وقبل التبويض وأثناء تطور الحويصلة المبيضية ـ تمر الحويصلة المبيضية الأولية (Primary oocyte) بإنقسام إختزالي يتم خلاله إختزال العدد الأصلي من الكروموزومات إلي النصف . وبذا تتكون الحويصلة البيضية الثانوية (Secondary oocyte) التي تحتوي علي أغلب السيتوبلازم . وفيما يلي رسما تخطيطيا لحويصلة جراف أو الحويصلة المبيضية :

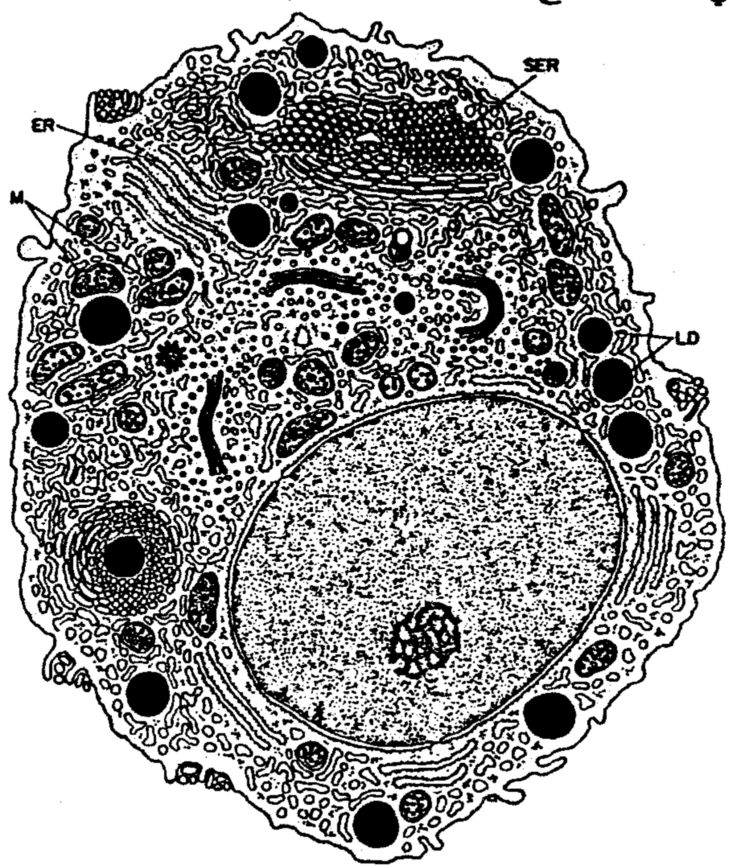


الجسم الأصفر : Corpus luteum

تكبر الخلايا الحويصلة المبيضية وتتحول إلي خلايا الجسم الأصفر (Lutein cells) تحت تأثير هرمون الـ (LH) في نفس المكان الذي حدث فيه تبويض الحويصلة المبيضية الناضجة وخروج البويضة إلي قناة المبيض (قناة فالوب) ويتم تكوين تلك الخلايا نتيجو تراكم مادة صفراء (Lutein) في سيتوبلازمها .وتتكون تلك الخلايا نتيجة لنضج خلايا الغلاف الداخلي (theca interna) والخلايا الحويصلية (follicular cells) وهي المكان الأساسي لتكوين وإفراز هرمون البروجستيرون والإستروجين بعد التبويض .بعد ذلك تنمو شعيرات

دموية بين تلك الخلايا مكونة تركيب غدي (صماء) يعرف بالجسم الأصفر.

وفيما يلي شكلا يوضح تركيب خلية الجسم الأصفر .



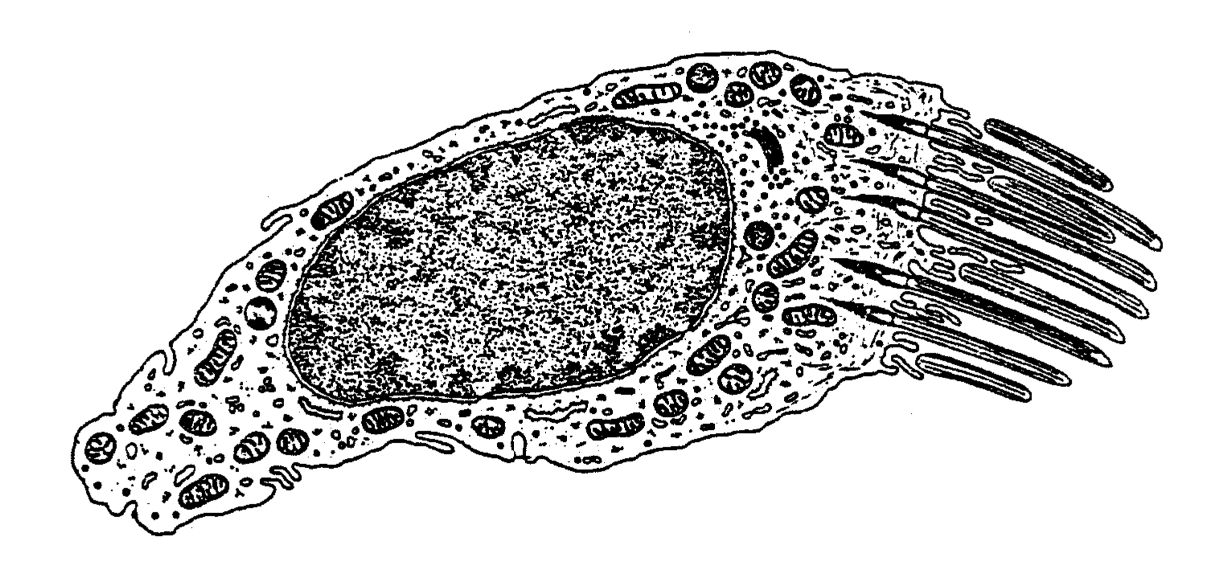
فإذا لم يتم إخصاب البويضة بعد تبويضها بوقت معين (١ : ٢ يوم في الإنسان) ـ يبدأ الجسم الأصفر بالزيادة في الحجم لمدة معينة (١٠ : ١٢ يوم في الإنسان) يبدأ بعدها في الإضمحلال ليكون ندبة صغيرة بيضاء تعرف بالجسم الأبيض (Corpus albicans) ويتوقف إنتاج كل من البروجستيرون والإستروجين .

أما إذا حدث وتم إخصاب البويضة ـ فإن الجسم الأصفر يستمر في النمو وأداء وظيفته الإفرازية للهرمونات لمدة معينة (ثلاثة أشهر في الإنسان) من الحمل يبدأ بعدها في الإضمحلال تدريجيا مكونا ندبة بيضاء علي المبيض . ويعتبر البروجستيرون المفرز من الجسم الأصفر لازما لإستمرار الحمل لمدة الشهرين الأولين من الحمل (في الإنسان) يبدأ بعدها البلاستا في تكوينه بكميات كافية للمحافظة علي إستمرار الحمل خلال المدة الباقية .

قنـــــاة فالـــــــــوب Follabian tube :

تسمي القنوات الرحميـة Uterine tubes بقنـوات فـالوب Follapian tubes أو قنوات المبيض oviducts وهي تبدا من أحد أطرافها البوقية الشـكل Trumpet shaped end الملتصق بالمبيض وتمتد إلي أسفل حتي نهايتها القرية التي تخـترق حـدار الرحـم . وتمتـد زوائـد إصبعية الشكل من خلايا هدبية علي السطح الداخلي لقنوات فـالوب وذلـك أثنـاء التبويـض تساعد بحركتها الإهتزازية علي نقل البويضة إلي أسفل حـتي الرحـم . فـإذا لم يتـم الإخصـاب فإنها تتحطم نهائيا أو تختفي . ولا يعرف حـتي الآن الأسـاس الهرمونـي أو البيوكيميـائي لهـذا الإختفاء .أما إذا حدث وتم الإخصاب فإنها تنقسم وتستمر في اللإنقسام حتي تكون الزيجـوت ويصل الزيجوت إلي الرحم خلال عدة أيام تختلف بإختلاف أجناس الحيوانات (٤ : ٥ أيـام في الإنسان)حيث يتم غرس الزيجوت في حدار الرحـم.ويستمر في التطور أثنـاء الحمـل .أمـا إذا فشل الزيجوت في الوصول إلي الرحم فإنه يقال أن اللأنثي تعرضت إلي حمل خارج الرحـم أي an ectopic pregnancy .

وفيما يلي شكلا يوضح تركيب الخلايا الهدبية الموجودة علي الجدار الداخلي لقنوات فالوب



الرحـــــم Uterus :

الرحم عضو عضلي سميك يتصل فراغه من أسفل بالمهبل ومن أعلي بقنوات فالوب .

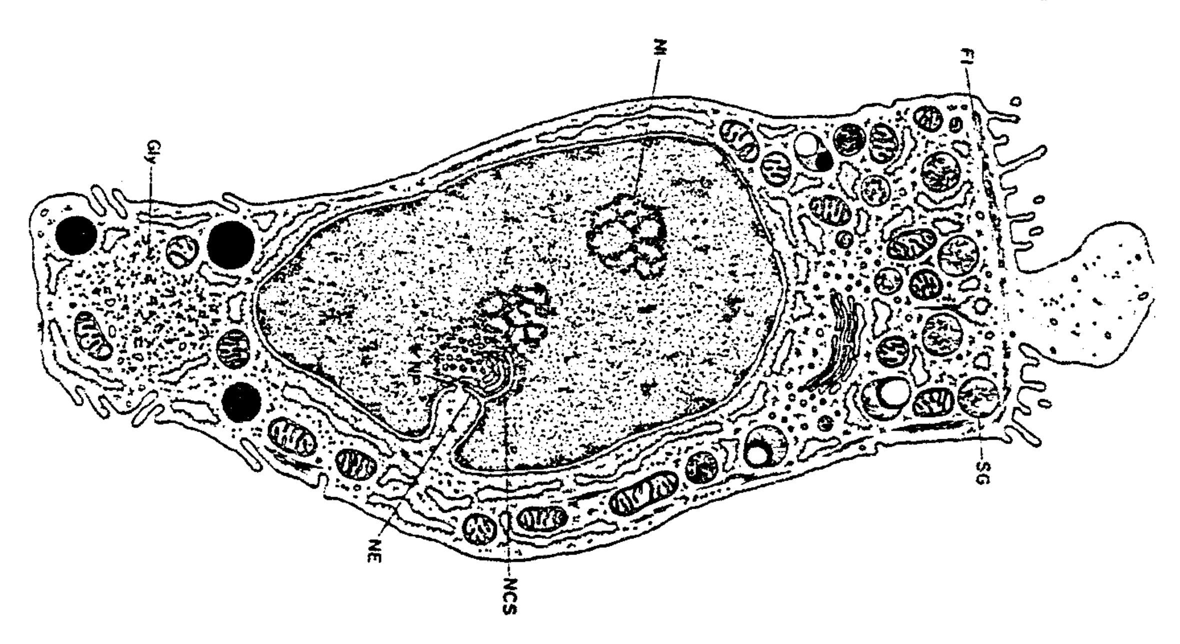
ويتكون جدار الرحم من ثلاثة طبقات رئيسية :

١) الطبقة الخارجية وتسمي ظهارة الرحم أو بريتون الرحم Perimetruim

٢) الطبقة الوسطي وتسمي عضلة الرحـم Myometrium

٣) الطبقة الداخلية وتسمي بطانة الرحـــم Endometrium

وبطانة الرحم عبارة عن غشاء مخاطي يتكـون من طبقـتين الطبقـة القاعديـة الرقيقـة Thin basal والطبقة الخارجية الوظيفية Outer functional . وتتغير الطبقة الخارجية بشـكل كبير وهائل أثناء فترة الشياع أو الحيض . وتتميز تلك الخلايا بكونها خلايا طويلة عمادية تحتوي علي العديد من الشعيرات الدقيقة ويوضح الشكل التالي تركيب خلية بطانة الرحم .



وتعني الإختصارات في الشكل :(Gly)حبيبات جليكوجين ـ (NE) الغلاف النووي ـ (NCS) النظام القنوي للنواة ـ (NP) الثقب النووي ـ (SG) الحبيبة الإفرازية ـ (FI)الإلياف المتموجة .

ويختلف حجم الفراغ الرحمي فيتراوح في الإنسان ما بين ٢ : ٥ ملليلتر قبل الحمل إلي ٥٠٠٠ : ٧٠٠٠ ملليلتر عند نهاية مدة الحمل . كما يزيد وزنه من ٦٠ جم قبل الحمل إلي ١٠٠٠جم عند نهاية الحمل . ويسبب الإستروجين لمفرز من المشيمة تنبيه نمو بطانة الرحم

المهبل Vagina :

المهبل عبارة عن قناة غشائية تمتد من أسفل عنق الرحم (Cervix) إلي أسفل ثم إلي الأمام حتي الفتحة الخارجية لدهليز المهبل (Vestibule) ويتكون جدار المهبل من نسيج ليفي مرن وعضلي أملس مغطي بغشاء مخاطي من خلايا طلائية بلاطية . وتتميز تلك الخلايا بأنها شديدة الإستجابة لفعل الإستروجين . وتختلف مظهر تلك الخلايا تحت الميكروسكوب الضوئي ويعتبر الإختبار الميكروسكوبي لخلايا المهبل وعنق الرحم - والتي يمكن الحصول علي عينة أومسحة منها بدون ألم - من الإختبارات الهامة لتشخيص الإصابة بسرطان الرحم مبكرا حيث يمكن تمييز خلايا سرطانية غريبة عن الخلايا الطلائية العادية .

هرمونات التطور والتناسل والإدرار في الإناث :

يلخص الجدول التالي هرمونات الإناث المرتبطة بالتناسل وإدرار اللبن :

Hormone	Site of production	Principal target tissue	Principal biological function
Steroid hormones			
Estradiol-17β	Ovary and follicle	Uterine endometrium	Cell proliferation
Estrone	Placenta	—	—
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)	Fetal adrenal	—	—
Estriol (from DHEA sulfate)	Placenta	—	—
Progesterone	Corpus luteum	Uterine endometrium, mammary gland	Prepare for implantation of the blastocysts and development of mammary alveolar system
Peptide hormones (of both the nonpregnant and pregnant/lactating states)			
FSH	Adenohypophysis	Ovarian granulosa and thecal cells	Maturation of ovarial follicle and stimulation of estrogen production
LH	Adenohypophysis	Corpus luteum	Stimulate progesterone production
Inhibin	Follicle granulosa cell	Hypothalamus/pituitary	To participate in feedback inhibition of FSH secretion
Prolactin (of the pregnant/lactating states)	Adenohypophysis	Mammary tissue	Stimulate milk production
Human chorionic gonadotropin	Trophoblast and placenta	Maternal corpus luteum	Stimulate progesterone production
Human placental lactogen (HPL) [also known as human chorionic somatomammotropin (HCS)]	Trophoblast and placenta	Maternal tissue	To produce peripheral insulin resistance in the mother
Relaxin	Ovary	Uterine cervix	Softening of uterine cervix
Oxytocin	Neurohypophysis	Uterus and mammary tissue	Milk release
Gonadotropin releasing hormone (GnRH)	Hypothalamus	Adenohypophysis	Stimulation of release of FSH and LH
Other			
Prostaglandins	Fetus	Uterus	

الهرمونات الإستيرويدية للمبيض :

تشمل هرمونات المبيض علي ثلاثة مجاميع من الهرمونات الإستيرويدية هي الإستروجينات والبروجستيرون والأندروجينات ويتم تخليقها جميعا في المبيض حيث يتوقف معدل هذا التخليق علي هرمونات النخامية المنبهة للغدد الجنسية Gonadotrophic hormones وفيما يلي نبين تفاعلات التخليق الطبيعي لتلك الهرمونات في المبيض .

Steroid biosynthesis in the mammalian ovary.

أولا : الإستروجينـــــــات Oestrogens :

تشمل الإســتروجينات كـل مـن الإســترادبول (Estradiol) والإســترون (estrone) والإستريول (estriol) والـDehydroepiandrosterone.ويعتبر كل مـن الإسـترون (estrone) والإستريول (estriol) ومركباتها المرتبطة بالكبريتات وحمض الجلوكورنيك Glucoronic acid من نواتج التمثيل الغذائي للإسترادبول (Estradiol) الذي يعتبر أكـثر الإسـتروجينات فعاليـة . وقد يتحول الإسترادبول إلي إسترون أو العكس بفعـل إنزيمـات خاصـة توجـد في الكثـير مـن الأنسجة أما الإستريول فهو غير قابل للتحول إلي أي صورة أخري كما يتضح مما يأتي :

β-Estradiol

Estrone

Estriol

والإستروجينات المتكونة طبيعيا عبارة عن إستيرويدات مكونة من ١٨ ذرة وتتميز بإحتوائها علي حلقة بنزين (أروماتية) وهي الحلقة (A) تحتوي علي ثلاثة روابط زوجية ومجموعة هيدروكسيل فينولية (Phenolic hydroxyl group) علي ذرة الكربون رقم (٣) ومجموعة ميثايل علي ذرة الكربون رقم (١٣)

ويتكون الإستراديول من منطقة الغلاف الداخلي (Theca interna) للحويصلة المبيضية المعروفة بإسم الطبقة الحبيبية (Stratum granulosum) في الإناث الغير حوامل .كما تفرز كميات لا يستهان بها من الإسترون بالإضافة إلي كميات أقل من الإستراديول ١٧ بيتا ، ١٦ ألفا إستريول ، ٦ ألفا هيدروكسي إستراديول ١٧ بيتا .

أما في الإناث الحوامل فإن الإستراديول هو الإستروجين الأساسي حيث يكون له نشاط بيولوجي مساوي تقريبا للإستراديول ١٧ بيتا . ويتم التخليق الحيوي للإستراديول في المشيمة من الـ (hydroepiandrosterone sulfate) والذي يتكون في قشرة فوق الكلية للجنين .

وتوجد الثلاثة صور من الإستروجينات السابق ذكرها في الدورة الدموية وتفرز في الصفراء والبول علي صورة متحدة مع حمض الكبريتيك أو حمض الجلوكورونيك ويتم هذا الإتحاد في الكبد . وتختلف كمية الإستروجينات في البول بإختلاف وقت التقدير من مراحل دورة الشبق في الحيوانات ودورة الحيض في الإنسان . ولذا فإن تقدير كمية الإستروجينات في بول الـ ٢٤ ساعة لا تكون بالدقة الكافية حيث أن هذه الكمية في البول لا تختلف بإختلاف ساعات اليوم فحسب بل تختلف أيضا بإختلاف الوقت من دورة الحيض كما سبق ذكره . والجدول التالي يؤكد ذلك حيث يبين الجدول (وهو مأخوذ عن براون عام ١٩٥٥) الكمية المفرزة من الإستروجينات (مقدرة علي أساس ملليجم /٢٤ ساعة) في أوقات مختلفة من دورة الحيض في السيدات . مع ملاحظة أن الإرقام بين الأقواس تمثل المتوسطات :

وقت الدورة	إستريول Estriol	إسترون Estrone	إستراديول Estradiol
بداية الدورة	صفر : ١٠ (٦)	٤ : ٧ (٥)	صفر : ٣ (٢)
عند التبويض	١٣ : ٥٤ (٢٧)	١١ : ٣١ (٣١)	٤ : ١٤ (٩)
الجسم الأصفر	٨ : ٧٢ (٢٢)	١٠ : ٢٣ (١٤)	٤ : ١٠ (٧)
نهاية الدورة	٦ر : ٦ر٨ (٣ر٣)	٨ر : ١ر٧ (٥ر٢)	صفر : ٩ر٣ (٦ر)

من الجدول السابق يتضح لنا أن الإستروجينات تفرز طوال دورة الحيض وتصل إلي أعلي مستوي لها عند التبويض تقريبا ولذا يعتقد أن هذه الهرمونات تتكون وتفرز بواسطة حويصلة جراف التي يزداد نشاطها الإفرازي بزيادة نموها وتكوينها ونضجها . كما يتضح لنا أيضا أن الإستروجينات تفرز أيضا خلال الفترة الثانية من الدورة (أي بعد تكوين الجسم الأصفر) . بل لقد لوحظ زيادة معدل إفرازها في البول خلال هذه الفترة مما يدعو إلي الإعتقاد بأن الجسم الأصفر هو عبارة عن غدة ذات إفرازين حيث تفرز كل من الإستروجينات والبروجستينات .

وينخفض معدل إفراز الإستروجينات في البول قرب إنقطاع الدورة (سن اليأس) .

ولا يوجد في بول الصغار من الإناث أي إستروجينات قبل سن البلوغ الجنسي .

ويمكن عمل تقدير غير مباشر لكمية الإستروجينات المفرزة عن طريق فحص إفرازات المهبل . حيث يدل غياب التقرن في الخلايا الطلائية للمهبل علي إنخفاض واضح في كمية الإستروجينات المفرزة . كما يستعمل إختبار (Fern test) أيضا للكشف عن كمية الإستروجينات المفرزة . وفي هذا الإختبار تؤخذ عينة من إفرازات عنق الرحم وتنشر علي شريحة زجاجية وتجفف وتفحص . فإذا وجد علي الشريحة تركيب خاص يشبه السرخس دل ذلك علي وجود تركيزات كافية من الإستروجينات .

وفي السيدات يزداد معدل إفراز الإستروجينات في البول خلال الستة أشهر الأخيرة من الحمل حتي يصبح معدل إفرازها ١٥ : ٤٥ ملليجم / ٢٤ ساعة (معظمها علي صورة إستريول والقليل منها علي صورة إسترون) . ويدعو ذلك إلي الإعتقاد بأن البلاسنتا تفرز الإستروجينات . ومما يؤيد ذلك ما لوحظ من زيادة كمية المفرز من الإستروجينات بزيادة حجم البلاسنتا وإنخفاض إفرازها سريعا بخروج المشيمة .

ويتم تمثيل الإستراديول في الكبد حيث يتم أكسدته جزئيا ليتحول إلي مركب أقل نشاطا من الوجهة الهرمونية مثل الإسترون والإستريول حيث تتحد هذه المركبات مع حمض الجلوكوريونيك وحمض الكبريتيك لتكون مركبات ذائبة في الماء هي التي تفرز في البول .

تساعد الإستروجينات الطبيعية علي نمو كل من الرحم والمهبل والأعضاء الجنسية الخارجية . كما تعمل علي نمو عظام الحوض والعانة والشعر عند البلوغ الجنسي . ويكون الرحم صغيرا في الإناث الغير ناضجة جنسيا أو المستأصل مبايضها كما تصبح كل من عضلات الرحم (Myometrium) وبطانة الرحم (Endometrium) غير تامة التطور .

وتنبه الإستروجينات نمو الخلايا الطلائية الغدية لبطانة الرحم كما تزيد من توارد الدم لها . وقد يكون ذلك نتيجة إفراز الهستامين . كما تزيد المحتوي المائي والإلكتروليتي والبروتيني والإنزيمي لبطانة الرحم. كما تصبح إفرازات عنق الرحم المخاطية غزيرة وأكثر مائية.

وتزيد الإستروجينات أيضا من النشاط الإفرازي للخلايا المبطنة لقناة فالوب والنشاط الحركي للطبقة العضلية لها . كما تزيد من طول أهداب الطبقة الطلائية الهدبية .
ويعتبرالنسيج الطلائي للمهبل حساس لفعل الإستروجينات ويمكن إستخدام هذه الظاهرة في التقديرات البيولوجية لمعرفة التأثير المتوقع لأي من المركبات ذات التأثير الإستروجيني

ويزيد الإستروجين من إفرازات المهبل ويجعلها حمضية التأثير لتحلل الجليكوجين إلي حمض اللاكتيك . وتؤدي هذه التغيرات إلي حماية المهبل من أي إصابة بكتيرية . كما يساعد الإستروجين علي تزييت المهبل وهي عملية ضرورية لحمايته أثناء الجماع .

ويزيد الإستروجين من المحتوي المائي للجلد كما يزيد من سمكه نتيجة لتضاد تأثيره مع تأثير الأندروجينات. كما يزيد من إفرازات الغدد الدهنية لذا فقد يكون له أثر في منع ظهور حب الشباب .

ويؤثر الإستروجين علي إعادة توزيع الدهن المخزن في مناطق الجسم حيث يعمل علي ترسيبه في النسيج الدهني تحت الجلد.وتستعمل هذه الظاهرة للعمل علي ترسيب الدهن في الأحشاء وإنتاج اللحم المرمري في حيوانات التسمين وذلك بإضافة الإستروجين إلي علائقها .

ويثبط الإستروجين إفراز هرمون الـ (FSH) كما تؤثر الجرعات الكبيرة منه علي الإحتفاظ بالصوديوم والماء مما يودي بالتالي إلي الإستسقاء (Oedema) أو إضطرابات القلب في الأفراد الذين لديهم إستعداد لذلك .

ويزيد الإستروجين من مستوي كل من الثيروكسين والكورتيزول في بلازما الدم كما يخفض من نسبة الكولستيرول فيه . لذا فإنه قد يساعد علي منع تصلب الشرايين .غير أنه غير معروف ما إذا كان للإستروجين أي تأثيرات معدلة أو منظمة لتأثيرات البروجستيرون .

وإجمالا يمكن القول بأن للإستروجينات تأثيرات بيولوجية في القناة التناسلية للأنثي . كما قد تظهر بعض التأثيرات البيولوجية النوعية علي الهيبوثالاماس والمخ ومختلف الأعضاء الحشوية الأخري . ويمكن بيان الأنسجة المحتوية علي مستقبلات الإستروجينات فيما يلي :

الجهاز التناسلي الأنثوي : الرحم والمهبل والمشيمة وأنسجة الثدي وقناة المبيض في الدجاج والمبيض والجسم الأصفر.

الجهاز التناسلي الذكري : في الخصية والبربخ والبروستاتا والحويصلات المنوية وقناة مولاري في جنين الدجاج .

الجهاز العصبي الهرموني : النخامية والهيبوثالاماس والمخ (المنطقة القبل بصرية وقشرة المخ).

الأعضاء الحشوية : الكبد والكلي والرئة .

ويعتبر وجود مستقبل للإستروجين علي جدر خلايا أي نسيج فرضا تخمينيا لوجود تأثيرات بيولوجية له علي هذا النسيج .ويعتبر تأثير الإستروجين علي كبد الدجاج البياض لإحداث التخليق الحيوي لنوع من الفوسفوبروتين يعرف بإسم الـ (Vitellogenin) من أهم التأثيرات التي درست بإستفاضة في الآونة الأخيرة .حيث أوضح (Tata) ومعاونيه تكوين هذا النوع من الفوسفوبروتين نتيجة لتنشيط جين خاص .وينتقل الـ (Vitellogenin) بعدتكونه إلي المبيض حيث ينشق هناك مكونا بروتينات الصفار النهائية المعروفة Lipovitellin و Phosvitin

ولقد أثبتت نتائج البحوث الحديثة علي أن مستقبل الإستروجين عبارة عن عديد ببتيد مكون من سلسلة واحدة تحتوي علي ٥٩٥ حمضا أمينيا وزنه الجزيئي ٦٦٫٢٠٠ .

ويلخص الجدول التالي التأثيرات الزمنية للإستروجين الحادثة نتيجة حقن الإستراديول في إناث الفئران الغير ناضجة جنسيا أو المنزوع مبايضها :

الوقت بعد الحقن بالإستراديول	تتابع الإستجابات
٣٠ دقيقة	تنبيه إنزيم الـ RNA Polymerase II
٦٠ دقيقة	تنبيه تمثيل الجلوكوز والفوسفولبيدات
٩٠ دقيقة	تنبيه إنزيم الـ RNA Polymerase I
٢ : ٥ ساعات	تنبيه التخليق العام للبروتينات
٥ : ٧ ساعات	إسراع إمتصاص(inbition) الماء
١٠ : ٢٠ ساعة	تنبيه تخليق البروتين الكلي وكل من الـ DNA والـ RNA
٢٠ : ٣٠ ساعة	إسراع الإنقسام الخلوي .

الإستروجينات الصناعيــة :

لقـد أمكـن في الآونـة الأخـيرة تخليـق بعـض المركبـات الكيميائيـة ذات تأثـيرات إسـتروجينية عاليـة النشـاط البيولوجي . وهـي تختلـف في تركيبهـا الكيميـائي كثـيرا عـن الإستروجين الطبيعي . كما أمكن تخليـق الإسـترون الطبيعـي صناعيـا . ولقـد أصطلح علي تسمية المركبات الأولي بالمركبات الإستروجينية الأثـر الصناعية . ومـن أكـثر هـذه المركبـات إنتشارا :

١) مركبات الديهيدروكسي إستلبين : وكلها تشترك في تركيب بنائي واحد هو كالآتي :

وأكثر هذه المركبات شيوعا هو مركب الـ (Diethylstilboesterol) أو الـ(Stilbosterol) وفيه تكون كل من (R_1) و (R_2) عبارة عن مجموعة (C_2H_5) كما توجد مركبات أخري شديدة الشبه به مثل الـ (Dienoestrol , Benzoestrol and Hexoestrol) .

٢) مركب الإيثينايل إستراديول Ethinyloestrdiol :

ويختلـف هـذا المركـب عـن المركبـات السـابقة في كونـه تحويـر للهرمـون الطبيعـي (الإستراديول)

وهو أكثر فعالية من الهرمون الطبيعي عند إعطائه عن طريق الفم لمقاومتـه للتأثـيرات التمثيليـة التي تحدث في الكبد . كما يمتاز بإنخفاض تكاليف تحضيره . وتركيبه البنائي هوكالآتي :

Ethinyloestradiol

ويستعمل هذا المركب (في الإنسان) بتركيز ١٠ر ملليجم مرة أو مرتين يوميا لإيقاف النزيف أو تنظيم مظاهر الحيض . وغالبا ما يعطي العلاج لمدة ثلاثة أسابيع متتالية يعقبها أسبوع راحة . وتستعمل جرعات أعلي نسبيا في حالات غزارة الحيض (Mororrhagia) حيث يعطي بمعدل ٥٠ر ملليجم أربعة مرات يوميا ولمدة ٢ : ٣ أيام حتي وقف النزيف ثم تخفض الجرعة بعد ذلك وعلي مدي أسبوع .

٣) مستحضرات الـ Equine oestrogens : وهي ذات فعالية كبيرة أيضا في تنظيم مظاهر الحيض . ولعل أكثرها إنتشارا هو البريمارين (Premarin) .

الإستعمالات العلاجية للإستروجينات الصناعية :

يعتبر الإستلبوستيرول (Stelboesterol) أكثر الإستروجينات الصناعية إستعمالا بدلا من الإستروجين الطبيعي لرخص ثمنه وإرتفاع فعاليته البيولوجية عند إعطائه عن طريق الفم . وعموما تستعمل المركبات الإستروجينية الصناعية في الحالات الآتية :

١) تأخير البلوغ الجنسي وتشجيع نمو الرحم والغدد اللبنية .

٢) لعلاج أكلان الفرج (Itching) وخاصة ذلك الناتج عن تقرنه (Kraurosis) وذلك لما للإستروجين من تأثير علي زيادة سمك وعدد الخلايا المبطنه لكل من الفرج والمهبل .

٣) في حالات ضمور المهبل (Senile Vaginitis) .

٤) يستعمل مخلوط من البنسلين والإستروجين لعلاج السيلان الفرجي المهبلي (Genorrhoeal vulvuo - vaginitis) .

٥) يستعمل الإستلبوستيرول وليس الإستروجين الطبيعي لإحداث الإجهاض صناعيا . لما له من خاصية تعطيل عملية غرس الجنين في جدار الرحم .

٦) لعلاج بعض حالات سرطان البروستاتا. ويتلخص فعل الإستروجين في هذه الحالة في تثبيط إفراز الهرمونات المنشطة للجنس فينخفض تبعا لذلك معدل إفراز التستوستيرون والذي يعتبر زيادة إفرازه من أهم عوامل ظهور هذا المرض .

المركبات المضادة للإستروجين الرئيسية **Principal Antiestrogen Compounds** :

تشمل المركبات المضادة للإستروجين المتاحة علي الساحة الثلاثة مركبات التالية :

١) الكلوميفـــين Clomiphene وتركيبه البنائي :

CLOMIPHENE

٢) المافوكسيـــدين Mafoxidene وتركيبه البنائي :

NAFOXIDENE

٣) التاموكسيفيـــن Tamoxifen وتركيبه البنائي :

TAMOXIFEN

وكل هذه المركبات عبارة عن مشتقات من الإثيلين ثلاثي الفينايل Triphenylethylene . ولا يعرف حتي الآن الأساس البيوكيميائي لتأثيرات تلك المركبات حيث لا يمكنها الإرتباط بمستقبلات الإستروجين .

ثانيا : البروجستينات Progesterons :

البروجستينات عبارة عن إستيرويدات مكونة من ٢١ ذرة كربون تحتوي علي مجموعتين كيتونية علي ذرتي الكربون أرقام (٣) ، (٢٠) . والبروجستيرون هو البروجستين الأساسي الذي ينتجه الجسم الأصفر . وفيما يلي تركيبه البنائي :

Progesterone

كما يفرز كميات قليلة من البروجستينات الآتية :

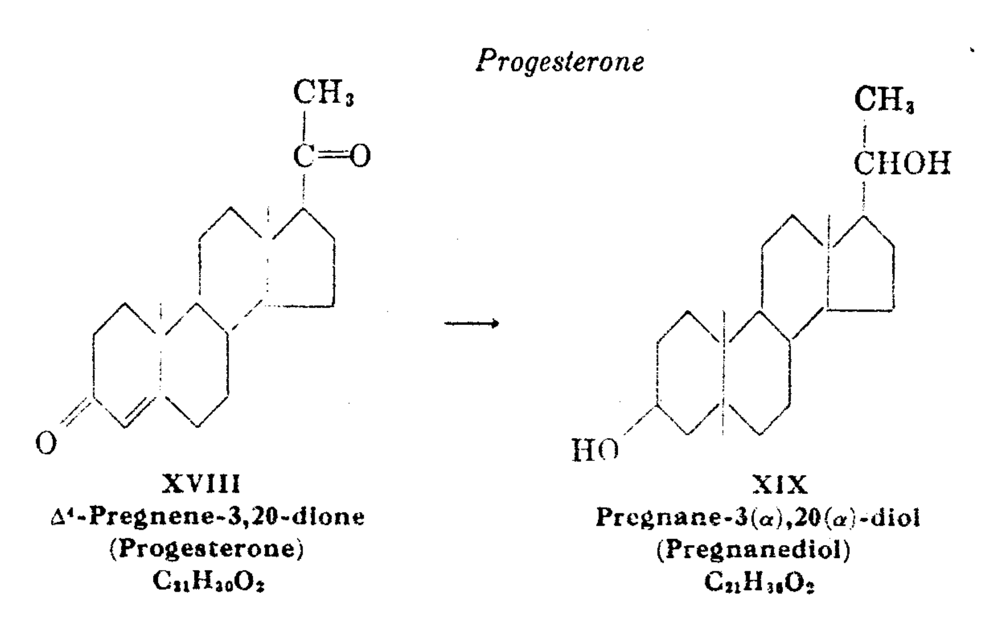
٢٠ (بيتا) هيدروكسي بروجستيرون 20 - β hydroxyprogesterone

١٠ (ألفا)هيدروكسي بروجستيرون 10 - α hydroxyprogesterone

١٧ (ألفا)هيدروكسي بروجستيرون 17 - α hydroxyprogesterone

وتتكون البروجستينات وتفرز بواسطة الجسم الأصفر والمشيمة . ويعتبر البروجستيرون مركبا وسطيا عند تكوين الكورتيزول والتستوستيرون والإستراديول من الكولستيرول . ويزداد إفراز البروجستيرون عند أو بعد التبويض عندما يبدأ تكوين خلايا الجسم الأصفر . ويستمر إفرازه حتي بعد يومين من إنتهاء دورة الشبق أو الحيض.ويبلغ معدل إفرازه في طور تكوين حويصلة جراف ٥ ملليجم يوميا يزداد إلي حوالي ٣٠ ملليجم يوميا عند منتصف تكوين الجسم الأصفر

وينتقل البروجستيرون في الدم متحدا مع البروتين ويتحول في الكبد إلي برجنانديول Pregnandiol ويفرز في البول علي صورة برجنانديول متحد مع حمض الجلوكوريونيك Pregnandiol glucuronic كما يتضح مما يأتي :



XVIII
Δ^4-Pregnene-3,20-dione
(Progesterone)
$C_{21}H_{30}O_2$

XIX
Pregnane-3(α),20(α)-diol
(Pregnanediol)
$C_{21}H_{36}O_2$

ويرتبط البروجستيرون إلي حد كبير بتأثير الإستروجين . فمثلا لا يمكن أن يكون للبروجستيرون أي تأثير علي بطانة الرحم إلا بعد حدوث التغيرات المختلفة التي يحدثها الإستروجين . كما أن تأثيرات البروجستيرون علي الحويصلات الثدية للغدد اللبنية تتم فقط بعدتطور الأنابيب اللبنية التي تتم تحت تأثير الإستروجين .

ويتعارض تأثير البروجستيرون مع تأثير الإستروجين في بعض النواحي . فيقلل البروجستيرون ـ في بعض أجناس الحيوان ـ من حساسية بطانة الرحم لهرمون الأوكسيتوزين . كما يمنع البروجستيرون التبويض عن طريق تقليل نشاط مراكز الهيبوثالاماس التي تنظم إفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية . وهذا ما يعلل عدم حدوث أي تبويض بالمرة أثناء الحمل . ويزيد البروجستيرون من درجة حرارة الجسم أثناء فترة تكوين الجسم الأصفر من دورة الحيض

أو الشبق . ويعتقد أن زيادة حرارة الجسم تكون نتيجة لتكوين مشتقات البروجستيرون التمثيلية مثل البرجنانديول (Pregnandiol) .

ويستعمل البروجستيرون في بعض الأحيان لعلاج حالات تكرار الإجهاض . ويتلخص فعله في هذا المجال في أنه يساعد علي تكوين المشيمة .

وعموما يمكن القول بأن تأثيرات البروجستيرون البيولوجية تنحصر بشكل كبير وواضح علي قناة المبيض في الإناث وأنسجة الثدي . ويمكن تلخيص تلك التأثيرات فيما يلي :

١) الإنتاج الحراري في النساء .

٢) تنظيم حركة البويضة في قناة المبيض .

٣) إعداد الرحم لإستقبال البلاستوسيست (Blastocyst) .

٤) إبطاء النشاط الكهربي في المخ .

٥) تنظيم الإنقباضات الرحمية أثناء الولادة .

٦) تكوين النظام الإفرازي للثدي أثناء الحمل .

وتوجد مستقبلات البروجستيرون علي خلايا الرحم والمشيمة والنخامية الغدية .

الهرمونات البتيدية :

يرتبط العديد من الهرمونات البتيدية بالتناسل في الإناث . وتكون تلك الهرمونات أكثر إرتباطا بالحمل وإدرار اللبن مثل الهرمون الآدمي المنبه للغدد الجنسية المشيمي أو الكريوني (hCG) human Chorionic Gonadotropin والبرولاكتين واللاكتوجين المفرز من مشيمة الإنسان وهرمون الأكسيتوزين وهرمون الريلاكسين . وسوف نناقش الدور البيولوجي لهذه الهرمونات عند الكلام عن الحمل وإدرار اللبن .

أولا : الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins (FSH) and (LH) :

ولقد سبق مناقشة تركيب هذه الهرمونات عند الكلام عن الغدة النخامية . ويفرز كل من هرموني الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية (Adenohypophysis) حيث ينظم إفرازها كل من هرمون الهيبوثالاماس المسمي(Gonadotropin releasing hormone (GnRH ومستوي الهرمونات الإستيرويدية في الدم بالإضافة إلي عوامل أخري غير معروفة حتي الآن.

إن التأثيرات البيوكيميائية الأساسية للـ (FSH) والـ (LH) هي علي التوالي إنتاج الإستروجين (بواسطة خلايا الغلاف المبيضي) والبروجستيرون (بواسطة خلايا الجسم الأصفر) . وتختلف ميكانيكية تأثيراتهما عن تأثيرات الهرمون الببتيدي الـ (ACTH) المنبه للتكوين الإستيرويدي لقشرة فوق الكلية .

وتوجد مستقبلات كل من الـ (FSH) والـ (LH) علي سطح الخلايا التي تؤثر عليها ويقوم كل من هذه الخلايا بتنبيه إنتاج الـ (cAMP) داخل الخلية بواسطة إنزيم الـ (Adenyl cyclase) .وتحتوي خلايا المبيض أيضا علي مستقبلات البروستاجلاندينات وكلاهما يمكنه خفض بعض تأثيرات الـ (LH) والـ (cAMP) . وينشط الـ (cAMP) إنزيم الـ (Protein kinase) الذي ينشط إنشقاق السلسلة الجانبية للكولستيرول فيزيد إنتاج الإستراديول والبروجستيرون.ويوجدإرتباط قوي بين كمية المستقبلات المشغولة بالـ (LH) ودرجة تنبيه الـ(cAMP) وتنشيط تنبيه إنزيم الـ (Protein kinase) وبين كمية الناتج من البروجستيرون .

غير أنه يلزم العديد من البحوث علي المستوي البيوكيميائي لوصف السلسلة المعقدة من الخطوات المرتبطة بتطور ونضج الحويصلة المبيضية وتحول الخلايا المحببة إلي خلايا صفراء ثم تكوين الجسم الأصفر . ولقد إفترض Channing ومساعدوه تأثير الطبيعة الدورية للدورة الجنسية (دورة الشبق أو الحيض) بالتغيرات الزمنية الحادثة في مستقبلات الـ (FSH) والـ (LH) الموجودة علي سطح خلايا الحويصلة المبيضية . وتؤدي هذه التغيرات بالتالي إلي تغيرات

دورية في التخليقات الحيوية للهرمونات الإستيرويدية وإلي تغيرات في النشاط الميتوزي للخلايا المحببة في الحويصلات المبيضية وخلايا الغلاف المنتجة لتلك الإستيرويدات .

وتعتمد الخلايا المحببة في تطورها علي هرمون الـ (FSH) خلال المدة الأولي من الدورة حيث تحتوي تلك الخلايا في هذا الوقت علي أعداد كبيرة من مستقبلات الـ (FSH) وأعداد قليلة من مستقبلات الـ (LH) . لذا تنقسم هذه الخلايا سريعا في هذه الفترة وتنمو وتكتسب المقدرة الإنزيمية علي تحويل الأندروجينات إلي إستراديول عن طريق التحول الأروماتي (Aromatize) . ويتكون الإستراديول نتيجة تعاون خلايا الغلاف المحيطة والتي تحول [illegible] إلي أندروجينات والخلايا المحببة والتي تحول الأندروجينات إلي إستراديول . كما تتفاعل الخلايا المحببة المنتجة للإستراديول مع الـ (FSH) لإسراع معدل تضاعف الخلايا المحببة . وتزداد القدرة علي الإستجابة لهرمون الـ (FSH) عندمنتصف الدورة الجنسية رغم قلة مستواه في بلازما الدم وذلك نتيجة زيادة عدد مستقبلاته الموجودة علي سطح الخلايا المحببة ولزيادة تركيز الإستراديول الناتج . ويستتبع ذلك زيادة في تركيز مستقبلات الـ (LH) علي سطح الغلاف والخلايا المحببة إستعدادا للتبويض وبدء مرحلة الجسم الأصفر (Luteal phade) من الدورة الجنسية . ولقد تمكن Channing ومساعدوه من إثبات وجود ببتيدات منخفضة الوزن الجزيئي (١٠٠٠ : ٢٠٠٠) ناتجة من السائل الحويصلي للحويصلة المبيضية لها القدرة علي تثبيط نضج البويضة (Oocyte) . كما يوجد أيضا أدلة علي وجود هرمون الـ **inhibin** الذي يفرز من الخلايا المحببة والذي يقوم بتثبيط إفراز هرمون الـ (FSH) من النخامية الغدية . وتصل قدرة الخلايا المحببة علي تحويل الأندروجينات إلي إستروجين إلي ذروتها قرب وقت التبويض مما يؤدي إلي إرتفاع هائل في تركيز الإستروجين في الدم الأمر الذي يؤدي إلي تأثير إغتذائي عكسي موجب علي محور الهيبوثالاماس ــ النخامية الغدية . مما يؤدي إلي إنطلاق الـ (LH) . ويعمل الـ (LH) علي :

١) بدء تكوين البروجستيرون بواسطة كل من خلايا الغلاف والخلايا الحويصلية المحببة .

٢) تثبيط الإنقسام الميتوزي للخلايا المحببة .

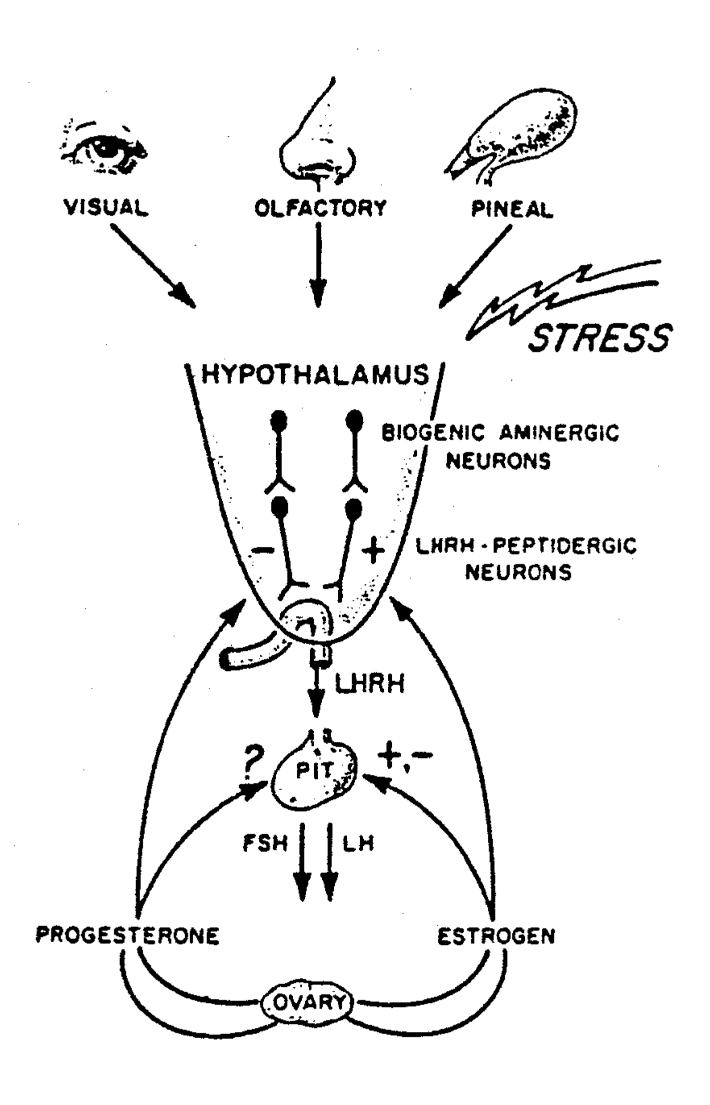
٣) تنبيه إنتاج البروستاجلاندين من النوع (PGF2α) والإنزيمات المحللة من الخلايا المحببة .

ويؤدي ذلك إلي إنفجار الحويصلة المبيضية وحدوث التبويض . وبعد التبويض وتحت التأثير المستمر للـ (LH) تتحول الخلايا المحببة وخلايا الغلاف إلي خلايا الجسم الأصفر التي تصبح مصدر تخليق وإفراز كميات كبيرة من البروجستيرون وكميات متوسطة من الإستراديول

ثانيا : هرمون الهيبوثالاماس المسبب لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (GnRH) :

يتحكم هرمون الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس (GnRH) المنظم لإفراز الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية في إفراز هرمونات النخامية الغدية المنبهة للغدد الجنسية . وهوهرمون ببتيدي مكون من(١٠) أحماض أمينية يحتوي علي (Pyroglutamyl) عند نهايته الأمينية (N - terminal) وعلي (glycin amid) عند النهاية الكربوكسيلية (C - terminal) . ويسبب هذا الهرمون زيادة في إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) بواسطة خلايا خاصة في النخامية الغدية . وينظم إفراز هرمون الـ (GnRH) نوع من التفاعل بين الإشارات الكهربية من الجهاز العصبي المركزي ومستوي تركيز الإستروجين والبروجستيرون في الدم . ولقد أمكن تخليق العديد من مشابهات الـ (GnRH) كيماويا لعلاج بعض المشاكل الإكلينيكية (العلاجية) الخاصة بالعقم في الإناث ومنع الحمل (Contraception) في كل من الذكور والإناث .

وتتحدد إفرازات الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس بتكامل المؤثرات البصرية والشمية وتأثيرات الغدة الصنوبرية . بالإضافة إلي بعض العوامل الهرمونية حيث تعمل الهيبوثالاماس علي تحديد ما إذا كان من الضروري ـ نتيجة لهذه المؤثرات ـ إفرازالـ (GnRH) من عدمه . ويبين الشكل التالي نموذجا لشرح العوامل المنظمة والتي تتحكم في إفراز الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية في الإناث :



ويعتبر إفراز هذه الهرمونات (FSH and LH) مـن العمليـات شـديدة التنظيـم والـتي تتحدد بواسطة التأثيرات التالية :

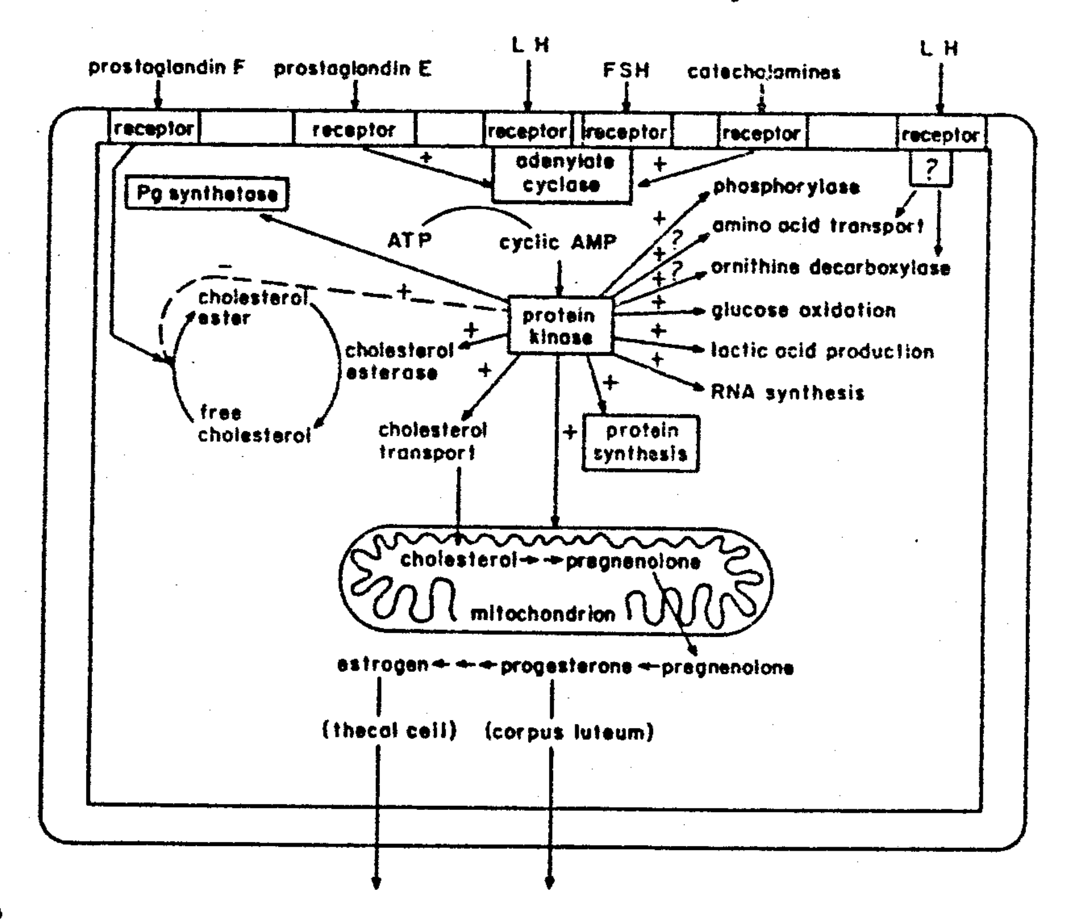
١) الفعل الإغتذائب العكسي السالب Negative feedback

٢) الفعل الإغتذائي العكسي الموجـب Positive feedback

٣) المكونات العصبيـــــــــــــة Neural components

ويجب أن يقدم أي شرح لهذا النظام شرحا للتكامل بين النبضـات العصبيـة للجهـاز العصبي المركزي مع الأفعـال الإغتذائيـة العكسـية لكـل مـن البروجسـتيرون والإسـتروجين في تأثيرها علي الهيبوثالاماس . وتؤدي نتائج الملاحظات عن دورة الكاتيكولامينـات الهيبوثالاميـة نتيجـة للإسـتجابة للتغيـرات في مستويات هرمونـات الغـدد الجنسية إلي إقـتراح بوجـود دور للتمثيل الغذائي للكاتيكولامينات في إفراز الـ (GnRH) . وعندئـذ تـبرز مشـكلة أخـري وهـي وضع تصور لميكانيكية خاصة لشرح إختلاف الكميات المفرزة مـن أي مـن الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية الغدية في المراحل المختلفـة مـن الـدورة الجنسـية بواسـطة الـ (GnRH) . والذي قد يكون وصول الـ (LH) إلي أقصي إفراز له نتيجة لزيادة إفراز حبيبات إفرازية سابقة التكوين تحتوي علي الهرمونات الببتيدية المخزنة .

والشكل التالي يعطي تصورا لشرح التأثيرات الإسـتيرويدية (Steroidogenic actions) لكـل من الـ (FSH) والـ (LH) علي المبيض :



ثالثا : هرمون الـ Inhibin :

لقد تجمعت من الدلائل ما يؤكد أن تنظيم إفراز هرمون الـ (FSH) لا يكون عن طريق الإستيرويدات الجنسية فحسب بل يكون أيضا عن طريق هرمون بروتيني إصطلح علي تسميته هرمون الـ (Inhibin) . وهو عبارة عن بروتين يفرز من الحويصلة المبيضية في الإناث ومن خلايا سيرتولي في الخصية في الذكور . ويتميز بأن له فعل إغتذائي عكسي علي الهيبوثالاماس أو النخامية لتقليل إفراز هرمون الـ (FSH) . ولقد توصل Guillemin and Niall ومساعديهم إلي أن هرمون الـ (Inhibin) يتكون من وحدتين بنائيتين غير متساوية حيث تتكون الوحدة البنائية الأولي (ألفا) من ١٣٤ حمضا أمينيا وزنها الجزيئي ١٨٫٠٠٠ أما الوحدة البنائية الثانية (بيتا) فتتكون من ١١٦ حمضا أمينيا ووزنها الجزيئي ١٤٫٠٠٠ .

ويوجد تشابه تركيبي كبير بين تتابع الأحماض الأمينية في هرمون الـ (Inhibin) وعامل (TGF -β) human transforming growth factor - β في الإنسان . حيث يتطابق الإثنان في حجم الببتيد في كل منهما بالإضافة إلي تشابههما في توزيع محتواهم من التسعة أحماض السيتينية Cysteine . كما يتشابه ٣٣ حمضا أمينيا الوحدة البنائية (β) لهرمون الـ (Inhibin) مع مثيلتها في الـ (TGF -β) . ولم يعرف حتي الآن سبب وجود هذا التشابه مع عدم وجود أي إرتباط بين نشاطيهما البيولوجي . إلا أنه يعتقد أن للـ (Inhibin) وظيفة تنظيمية لنمو الأنسجة داخل الغدد الجنسية إلي جانب تنظيمه لإفراز الـ (FSH) .

البلوغ والتطور الجنسـي

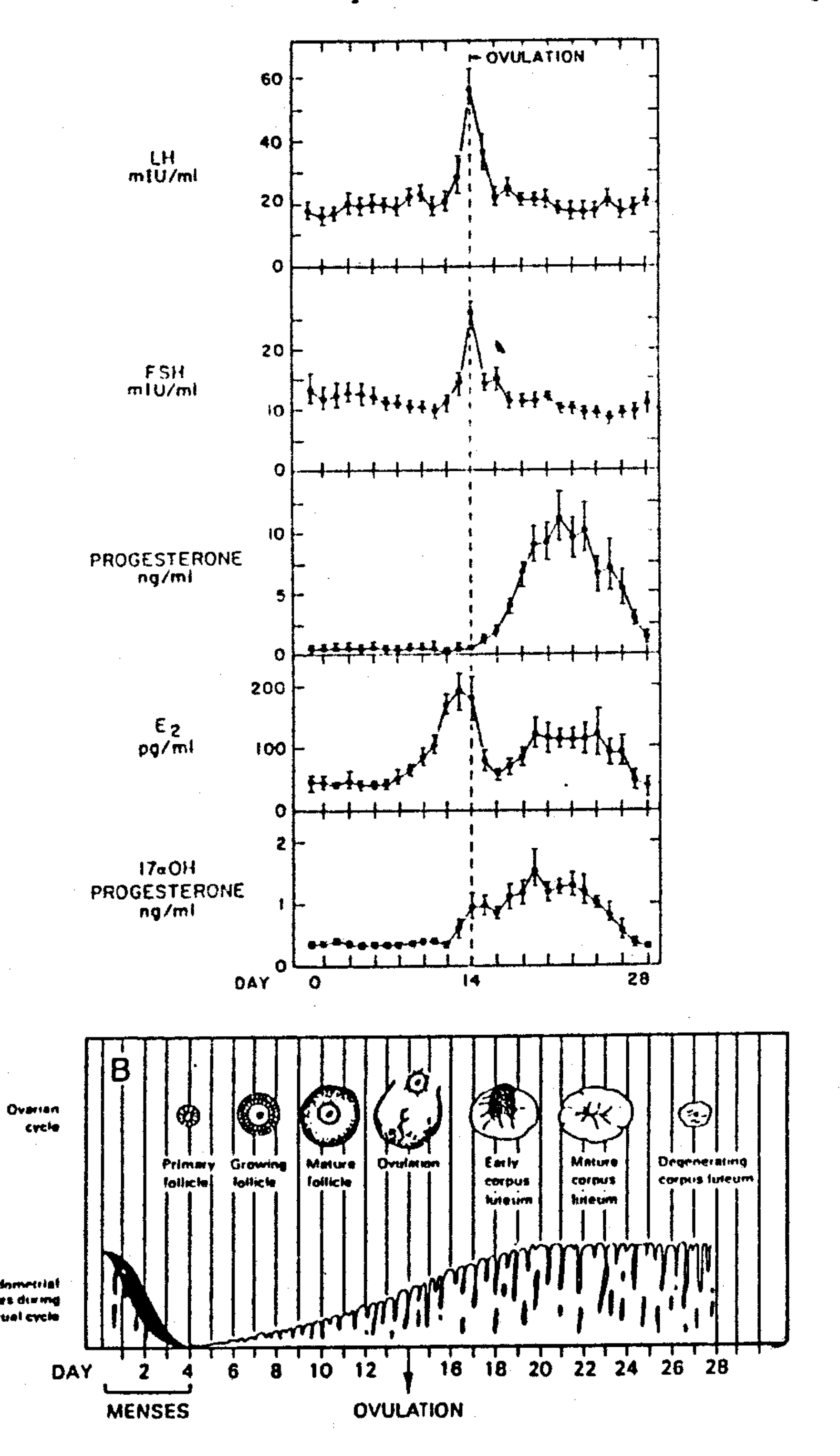
Puberty and sexual development

يبدأ البلوغ بزيادة صادر النخامية من الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية Gonadotropins وهي هرمونات الـ (FSH) والـ (LH) . غير أنه من غير المعروف علي وجه التحديد أي العوامل تسبب بدء هذه التغيرات الهرمونية . وقد يكون لمستويات الإستروجين التي تنتج من المبايض قبل بلوغ الأنثي تأثير كافي علي مستوي الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس لإبطال إفراز هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس . إلا أنه نتيجة لحدوث تغيير في حساسية الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس نتيجة لسيادة مستويات الإستروجين يبدأ الـ (GnRH) في الإفراز مما يستتبعة زيادة إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) ويحدث عند بلوغ كل من الذكر والأنثي زيادة في كمية المتدفق من الـ (FSH) والـ (LH) أثناء النوم .ولا يعرف سبب لهذه الظاهرة . ويرتبط بهذه التغيرات الهرمونية حدوث زيادة تدريجية في درجة حساسية المبايض لكل من الـ (FSH) والـ (LH) مما يودي إلي زيادة تدريجية في تكوين كل من الإستروجينات والأندروجينات. وتودي هذه الزيادة في الإستيرويدات الجنسية إلي نمو الرحم والمهبل والغدد المساعدة والأعضاء الجنسية والحوض والثدي وشعر الإبط والعانة . وتصل هذه التغيرات إلي ذروتها بعد بدء الطمث أو دورة الشبق وإستمرار حدوثه في دورات شهرية متتابعة وما يصحبه من تبويض في كل دورة وتكرارة مع عدم حدوث إخصاب .

الـــدورة التناسليـــة في الأنـــثي

The Female Reproductive Cycle

نبين فيما يلي تفاصيل التغيرات الهرمونية والرحمية التي تحدث أثناء دورة الحيض في الإنسان :



من ذلك نستطيع أن نقسم الدورة الجنسية إلي مرحلتين رئيسيتين هما :

١) مرحلة ما قبل التبويض (Preovulatory phase) وفيها تنمـو وتنضج الحويصـلة المبيضية كما تنضج بطانة الرحم الداخلية (Endometrium) .

٢) مرحلة ما بعد التبويض (Postovulatory phase) وفيها ينمـو ويتطـور وينضـج الجسم الأصفر . ثم إضمحلالة في حالة عدم حدوث الحمل .ثم حدوث إدماء (Shedding) في بطانة الرحم .

وتقع تغيرات كـلا المرحلتين تحت التأثير التنظيمي للجهـاز العصبي المركـزي والهيبوثالاماس لإفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH)

وتختلف طول فترة الدورة الجنسية بإختلاف أجناس الثدييات فهـي في الإنسـان ٢٨ يوما في المتوسط غير أن طولها يتراوح ما بين ٢٥ : ٣٥ يوما تبعا للإختلاف الذي قـد يحدث في مرحلة ما قبل التبويض حيث لا يختلف طـول مرحلة مـا بعـد التبويـض أو مرحلـة الجسم الأصفر كثيرا حيث يبلغ طولها ١٣ ± ١ يوم

ويمكن تلخيص التغيرات المبيضية والرحمية والهرمونية الحادثة أثناء الدورة الجنسية في الإنسان وعلاقتها بالتغيرات المورفولوجية التي تحدث في المبايض وبطانة الرحم في الجدول التالي

Summary of Ovarian and Uterine Morphological Changes with Hormonal Activities in the Human Menstrual Cycle

Menstrual cycle					Production of		
Days	Phase	Uterine endometrium	Ovaries	Estrogen	progesterone	FSH	LH
1–4	Menstrual	Shedding of outer layers	Initiation of follicular development	Low	Very low	Increasing	Low
5–12	Follicular	Reorganization and proliferation	Maturation of follicle	Increasing	Very low	High	Low
13–15	Ovulation	Further growth	Ovulation	High	Low	Low	High
16–25	Luteal	Highly vascularized and active secretion	Functional corpus luteum	First declining, then a secondary rise	Increasing	Low	High
26–28	Premenstrual	Initiation of degeneration	Regression of corpus luteum	Decreasing	Decreasing	Increasing	Decreasing

تنظيم إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) أثناء مراحل الدورة الجنسية :

لا يزال فهمنا للعوامل المنظمة لإفراز هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس وبالتالي للعوامل المحدثة للتغيرات الملاحظة في معدلات إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) خلال المراحل المختلفة من دورة الحيض في الإنسان والشبق في الحيوانات الثديية غير واضحا حتي الآن . فيلاحظ حدوث تغيرات واضحة في النسبة بين معدل إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) . فيفوق مستويات الـ (FSH) مستويات الـ (LH) خلال الأيام العشرة الأولي من دورة الحيض ـ في الإنسان مثلا ـ ويستمر هذا التفوق حتي يصل الـ (FSH) إلي أعلي مستوي له عند التبويض . وينخفض معدل الزيادة في مستوي الـ (FSH) عن معدل الزيادة في مستوي الـ (LH) بعد حدوث التبويض . ثم تنخفض مستويات الـ (FSH) طوال مرحلة الجسم الأصفر (أي ما بعد التبويض) بينما يرتفع مستويات الـ (LH) نسبيا عند اليوم ١٤ : ١٨ . ينخفض بعدها ـ وفي حالة عدم حدوث إخصاب أو غرس للجنين ـ ليصل إلي أقل مستوي له عند اليوم الـ ٢٨ من الدورة .

ويقع تنظيم إفرازات كل من الـ (FSH) والـ (LH) تحت التأثير التنظيمي لعامل إفراز واحد من الهيبوثالاماس هو الـ (GnRH) مما يصعّب إمكانية وضع تصور أو أي ميكانيكية كيميائية خاصة لتفسير التغيرات الحادثة في مستويات إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) طوال مراحل الدورة الجنسية . غير أنه يفترض أن تتحدد درجة إستجابة خلايا الـ (Pituicyte) في النخامية الغدية ـ والتي تقوم بإفراز الـ (FSH) والـ (LH) ـ لفعل هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس بدرجات تركيز كل من الإستراديول والبروجستيرون . هذا ويوجد دليل علي وجود مستقبلات لكل من الإستروجين والبروجستيرون علي النخامية الغدية والهيبوثالاماس بالإضافة إلي مراكز المخ العليا.فإذا أمكن شغل كل هذه المستقبلات بواسطة الإستروجين والبروجستيرون تغير خليط الإشارات العصبية الهيبوثالامية بالإضافة إلي تغير

المستقبلات الموجودة علي خلايا الـ (Pituicyte) للـ (GnRH) فقد يستتبع ذلك تأثير علي تعديل النسبة التي يتم بها إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH)

ولقد إفترض (Odell) وجود نوعين من المستقبلات للإستروجين والبروجستيرون علي الهيبوثالاماس . سمي النوع الأول منها بالمستقبلات الدورية Cyclic receptors وسمي الأخري بالمستقبلات المقوية Tonic receptors . وعليه بفرض أن يفرز الإستروجين من الحويصلة المبيضية بطريقة منظمة بواسطة البروجستيرون الذي يفرز أيضا من الحويصلة المبيضية فإن الإستروجين يعمل من خلال المستقبلات الدورية - الموجودة في الهيبوثالاماس - لتنبيه تدفق الـ LH - FSH . ويفترض في ذلك أن يكون للإستروجين تأثير إغتذائي عكسي موجب Possitive feedbach effect عند هذه النقطة من الدورة . وبعد تنشيط المنطقة المحتوية علي المستقبلات الدورية والتي تستمر لمدة ٢ : ٤ ساعات فقط فإن مزيج الإستروجين والبروجستيرون الذي يفرز بواسطة الجسم الأصفر الحديث التكوين يؤثر علي المنطقة المحتوية علي المستقبلات المقوية في الهيبوثالاماس لخفض مستويات الـ LH والـ FSH إلي مستويات منخفضة . وقد يحدث نتيجة لذلك تغير في الإشارات الكهربية للجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس المنظمة لإفراز الـ (GnRH) .

ولقد أمكن الحصول علي ما يؤكد علي أهمية الدور الذي يلعبه الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس في تنظيم نسبة إفراز كل من الـ LH والـ FSH من خلايا الـ (Pituicyte) وذلك عند دراسة الحيوانات في فترة الخمود الجنسي (Anestrus) أو الحيوانات التي لا يتم فيها التبويض إلا بعد الجماع مثل الأرانب . فتتولد في هذه الحيوانات إشارات كهربية من الجهاز العصبي المركزي نتيجة التنبيه الميكانيكي للمهبل أثناء الجماع والتي تسبب إفراز خلايا النخامية الغدية لهرمونات الـ LH والـ FSH . ويمكن مضاعفة هذه الإستجابات بإستعمال نوع خاص من التنبيه الكهربي لمناطق معينة في المنطقةمن الهيبوثالاماس المعروفة بإسم

(Preoptic - superchiasmatic area) كما يمكن تثبيطها بإستعمال بعض العقاقير المؤثرة علي الجهاز العصبي المركزي مثـل الأتروبـين (atropin) والبنتوباربيتـال (Pentobarbital) وهنـاك إحتمال ثالث وهو وجود مثبط إغتذائي عكسي معين Feedback inhibitor لهرمـون الـ (FSH) - والذي لم يمكن حتي الآن فصله أو معرفة صفاته الكيميائيـة ــ يعمـل علي مستوي الغدة النخامية فيسمح بزيادة إختيارية لإفراز الـ (LH) اللازم لإحداث التبويض .

المجريات الهرمونية في المبيض والجسم الأصفر أثناء مراحل الدورة الجنسية :

Hormonal events in the ovary and corpus luteum :

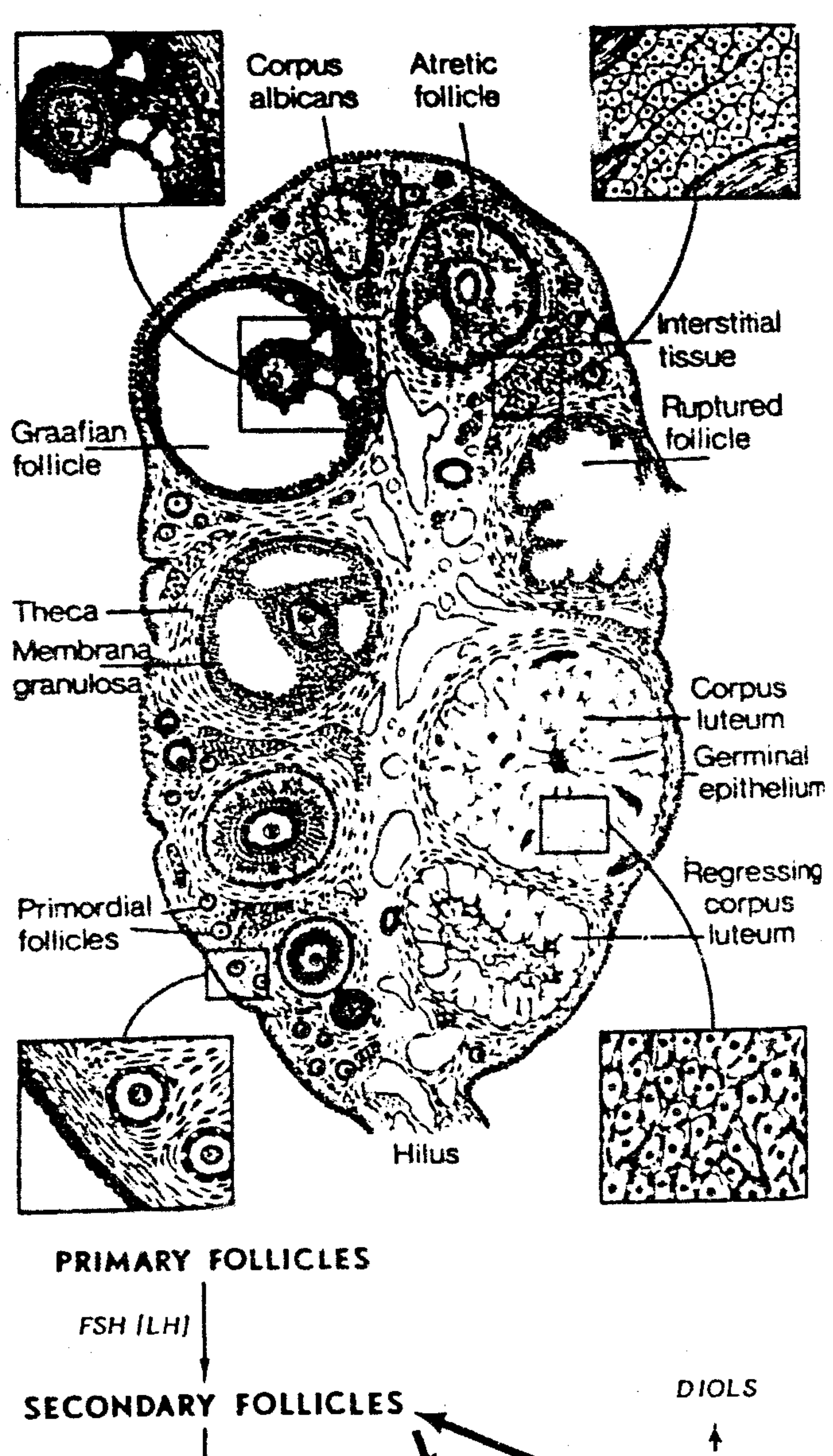
يتم تنظيم التغيرات الهرمونية الشائعة أثناء دورة الشبق أو الحيـض ــ وعلي الأخص تلك التغيرات الحادثة في بطانة الرحم الداخلية - بواسطة الهرمونات الإستيرويدية التي يفرزها المبيض والجسم الأصفر . وترتبط بالتغيرات الدورية الحادثة في الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية تغيرات في مستوي الدم من الإستروجين والبروجستيرون . ويظل مستوي الإستراديول منخفضا أثناء الوقت المبكر من مرحلة ما قبل التبويض وحتي اليوم ٧ : ٨ (في الإنسان) من بداية تدفق هرمون الـ (LH) . بعدها يزداد معدل إفراز الإستراديول ليصل إلي أعلي مستوي له عند اليوم الأول قبل بداية تدفق الـ (LH) . ثم يبدأ الإستراديول في الإنخفاض ليصل إلي أقل مستوي له عند اليوم ١٤ : ١٦ يرتفع بعدها ليصل إلي أعلي مستوي له عند اليوم ٢٢ : ٢٣.

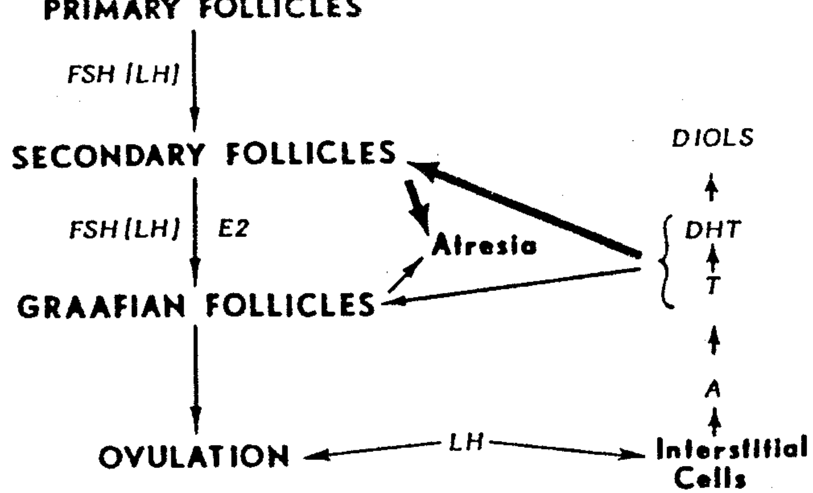
ويكون مستوي البروجستيرون منخفضا جدا في فترة ما قبل التبويض وبالتالي ينخفض تركيزه في الدم حيث تقوم غدة فوق الكلية بإفراز الجزء الأكبر منه في الدم . يزداد مستوي البروجستيرون بشكل كبير بعد إفراز هرمون الـ (LH) وحدوث التبويض ليصل إلي أعلي مستوي له خلال الأيام من ١٨ : ٢٤ من الدورة ويتوافق هذا مع ذروة النشاط التمثيلي لهذا الإستيرويد في الجسم الأصفر . . وينخفض مستوي كل من الإستراديول والبروجستيرون بعد اليوم الـ ٢٤ وحتي بداية الدورة التالية . فإذا حدث إخصاب وإنغرس الجنين داخل بطانة

الرحم فإن ذلك يؤدي إلي إستمرار بقاء الجسم الأصفر وتنبيه إستمرار إنتاجه للبروجستيرون حتي تبدأ المشيمة في إفرازه أثناء النصف الثاني من الحمل . وهو ما سيأتي الكلام عنه تفصيلا عند مناقشة هرمونات الحمل والولادة وإدرار اللبن .

وقد تكون الكمية المفرزة من الـ (FSH) والنسبة FSH / LH من أهم العوامل المحددة لنمو وتطور الحويصلات المبيضية كما تمثل الكمية المفرزة من الإستروجين وكذا الكمية المحتملة من الأندروجين من العوامل الهامة المؤثرة في هذا الصدد . وتدفع الإستروجينات النمو المبيضي وكذا تقليل إضمحلال الحويصلات المبيضية في إناث الفئران المستأصل غددها النخامية .كما يؤدي الحقن بالإستروجين إلي تضاعف الخلايا المحببة (Granulosa cells) للحويصلات المبيضية وزيادة الإستجابة المبيضية لهرمون الـ (FSH) . وعلي العكس تؤدي الأندروجينات إلي زيادة معدل إضمحلال الحويصلات المبيضية في تلك الفئران . وعلي هذا الأساس إذا أفترض أن يحدث الـ (LH) إنتاج الأندروجينات (أو الـ Androstenendione) في بعض الحويصلات المبيضية أو إذا حدث وكان هناك فرق ـ في بعض الحويصلات المبيضية الثانوية ـ بين نسبة الإستراديول : الأندروجين المرتبط بمستقبلات الـ (FSH) فإن ذلك يؤدي إلي تنبيه حويصلة مبيضية واحدة تختار لتبدأ في النمو والتطور إلي حويصلة جراف . وتصبح حويصلة جراف عندئذ معرضة لتأثير الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية (Gonadotrophins) وبالتالي يحدث لها تبويض .

ولم تصبح الميكانيكيات التي تحكم بدء نمو الحويصلة المبيضية وكذا الطريقة التي يتم بها إختيار الحويصلة الإبتدائية التي ستدخل أدوار النمو والتطور ثم التبويض واضحة الفهم حتي الآن . وتشمل هذه الميكانيكيات تتابع نمو ونضج الحويصلات المبيضية والتي يمكن تصويرها في الرسم التخطيطي التالي الذي يعطي تصورا خاصا لمراحل نمو وتطور الحويصلة المبيضية والجسم الأصفر علي المبيض :

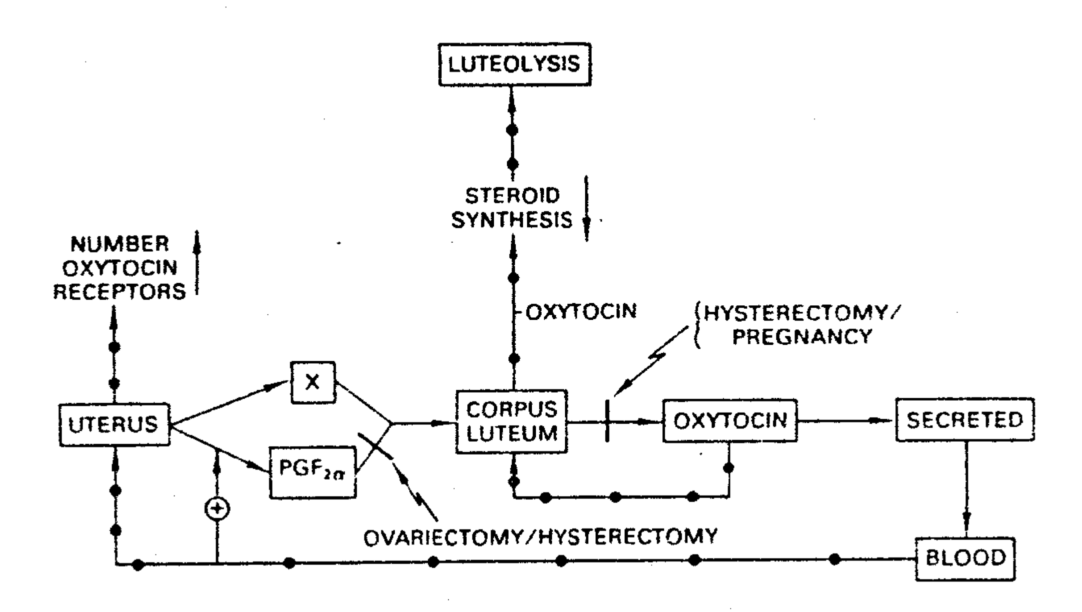

Corpus albicans
Atretic follicle
Interstitial tissue
Ruptured follicle
Graafian follicle
Theca
Membrana granulosa
Corpus luteum
Germinal epithelium
Regressing corpus luteum
Primordial follicles
Hilus


PRIMARY FOLLICLES
FSH (LH)
SECONDARY FOLLICLES
FSH (LH)
E2
Atresia
GRAAFIAN FOLLICLES
OVULATION
LH
DIOLS
DHT
T
A
Interstitial Cells

تكبر الخلية البيضية (Oocyte) في الحويصلة النامية بشكل مكثف وتصبح محاطة بخلايا محببة (Granulosa cells) التي تنقسم لتتكاثر عدديا . تستطيل الخلايا الملاصقة للحويصلة وتترتب في دوائر متحدة المركز (Concentric circles) مكونة غلاف (Theca) . تنشط خلايا هذا الغلاف في تمثيل الإستيرويدات حيث تكون الإستراديول والأندروستينينديون (Androstenendione) . وبتقدم تطور الحويصلة المبيضية (في الأيام ما بين ٦ : ١٠ من الدورة) تفرز الخلايا المحببة كميات متزايدة من الإستراديول نتيجة لتنبيه هرمون الـ (FSH) . وتزيد مستويات الإستراديول ببطء (ما بين اليوم ٣ : ٧ من الدورة) بمعدلات متزايدة لتصل إلي ذروتها قبل بدء إنطلاق إفراز الـ (LH) مباشرة (فيما بين اليوم ١١ : ١٣ من الدورة) . وتؤدي تلك الزيادة إلي توفير المستويات العالية من الإستراديول اللازمة لإحداث التأثير الإغتذائي العكسي الموجب علي مستويات الجهاز العصبي المركزي والهيبوثالاماس والغدة النخامية . يزداد نتيجة لذلك تركيز مستقبلات الـ (LH) الموجودة علي الخلايا المحببة وخلايا الغلاف إستعدادا لعملية التبويض . وبعد تحقيق تفوق مستوي الـ (LH) علي مستوي الـ (FSH) عند نهاية مرحلة نمو الحويصلة المبيضية (ما بين اليوم ١١ : ١٣ من الدورة) يقوم الـ (LH) بتنبيه خلايا الغلاف لإنتاج وإفراز البروجستيرون . ويتم النضج العام للحويصلة الثانوية عند اليوم الـ ١١ : ١٢ من الدورة ويطلق عليها حينئذ حويصلة جراف Graafian follicle. ويزيد حجم الحويصلة المبيضية الإبتدائية خلال هذه المدة إلي حوالي ٤٠٠ ضعف حجمها الأصلي بينما يزداد حجم البويضة إلي ١٠ مرات حجمها الأصلي .

ولقد تجمعت ـ في الآونة الأخيرة ـ العديد من الأدلة علي تخليق هرمون الأوكستوزين (Oxytocin) في الجسم الأصفر . أو إمكانية الجسم الأصفر لتكوين ببتيد شبيه بالأوكستوزين تحت التأثير المنظم لمادة ما تفرز من الرحم أعطي لها الإسم (X) . كما قد يكون للبروستاجلاندين (PGF2α) تأثير منبه لإفراز الأوكسيتوزين من الجسم الأصفر.

يرتبط الأوكسيتوزين المفرز - علي ما يبدو - بالمستقبلات علي أغشية خلايا الجسم الأصفر محدثا بعض التغيرات في تلك الخلايا تؤدي إلي خفض قدرتها علي إنتاج البروجستيرون وبالتالي تساعد علي تحلل الجسم الأصفر . ولما كان إبطال هذا الفعل للأوكستوزين يتم عند حدوث الحمل أو عند إستئصال الرحم (Hysterectomy) لذا ساد الإعتقاد إلي إحتمال قدرة الرحم علي إفراز عامل تكوين الجسم الأصفر (والذي يحتمل أن يكون $PGG2\alpha$ أو حمض الأراكيدونيك أو أي مادة أخري) . ويساعد الأوكسيتوزين المفرز من الجسم الأصفر علي تكوين مستقبلات الأوكسيتوزين علي خلايا عضل الرحم (Myometrium) . وقد يكون للأوكسيتوزين دور في خفض معدل إفراز الـ (LH) أثناء دورة المبيض . ونبين فيما يلي الدور المقترح للأوكسيتوزين المفرز من خارج النخامية في عملية تحلل الجسم الأصفر (Luteolysis)



تدخل كل من الخلايا المحببة وخلايا الغلاف في الحويصلة المبيضية - بعد التبويض - في إنقسام ميتوزي سريع ينشأ عنه تكوين أوعية من غلاف الحويصلة تتخلل الخلايا المحببة ليتكون نتيجة لذلك عضو غدي أصم (Endocrine organ)يسمي الجسم الأصفرالذي يكون

البروجستيرون تحت تأثير هرمون الـ (LH).ويصل إلي أقصي حجم له خلال ٢ : ٨ أيام بعد التبويض وعند حدوث الإخصاب وغرس للزيجوت أو خلال٨ : ٩ يوم إذا لم يحدث إخصاب حيث يضمحل الجسم الأصفر في الحالة الأخيرة ويتحول إلي الجسم الأبيضCorpus albicans

التغيرات الحادثة في بطانة الرحم (Endometrium) أثناء الدورة الجنسية :

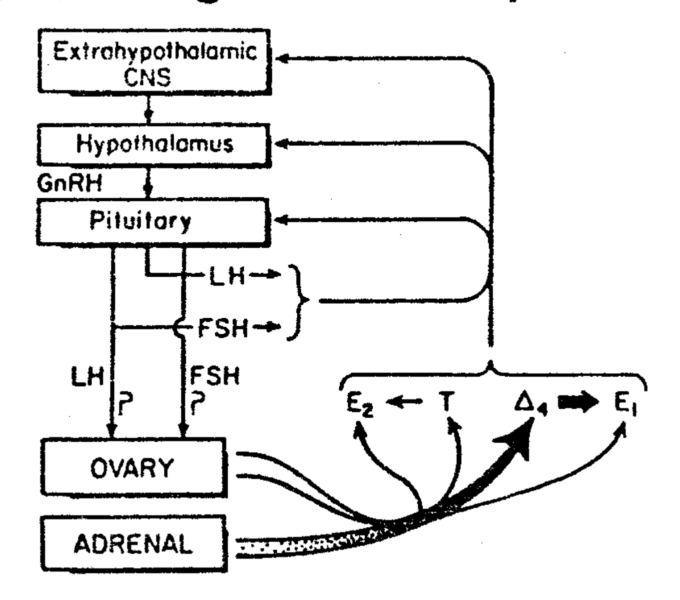
تمر الخلايا الطلائية لبطانة الرحم والمهبل بتغيرات شكلية (مورفولوجية) واضحة خلال مراحل الدورة الجنسية (دورة الحيض أو دورة الشبق) . فيزداد تركيز الإستروجين تدريجيا ـ أثناء مرحلة ما قبل التبويض ـ إلي أن يصل إلي أعلي معدل له قبل ٢٤ ساعة من التبويض بينما يكون مستوي البروجستيرون منخفضا نسبيا . ويؤدي ذلك إلي تنبيه بطانة الرحم فتزداد في السمك من ملليمتر واحد إلي ٣ : ٥ ملليمتر . يزداد بعد ذلك معدل إفراز البروجستيرون ـ أثناء مرحلة ما بعد التبويض ـ زيادة حادة نتيجة لزيادة معدل تكوينة من الجسم الأصفر بينما يظل مستوي الإستروجين عند حوالي ثلثي مستواه قبل التبويض . ويؤدي ذلك إلي زيادة حدوث تغيرات مورفولوجية لبطانة الرحم . وتظهر في خلايا غدد الرحم حبيبات تحتوي علي جليكوجين بالإضافة إلي زيادة تعرج والتواء غدد البطانة الرحمية . ويطلق علي هذه المرحلة من الدورة بالمرحلة الإفرازية لإمتلاء فراغ الغدد الرحمية بالإفرازات . وتصبح بطانة الرحم أكثر إحتواء علي الشعيرات الدموية نتيجة حدوث نموات داخلية لشريانيات حلزونية من الأوعية المنحنية (arcuate) لبطانة الرحم تحت تأثير الإستروجين .وعند عدم حدوث إخصاب أو غرس للجنين ـ تنخفض أوديما النسيج الأساسي (Stromal edema)وتقل الإفرازات الغدية وتغزو الخلايا الليمفاوية بطانة الرحم وينخفض مستوي كل من الإستروجين والبروجستيرون عند اليوم الـ ٢٧ : ٢٨ من الدورة نتيجة لنكوص(Involution) الجسم الأصفر.وتنقبض الشرايين الملتفة في الوقت الذي يحدث فيه إنخفاض سريع في مستوي الإستروجين والبروجستيرون عند نهاية الدورة مما يؤدي إلي ركود أو توقف دموي (Blood stasis) وإضمحلال بطانة الرحم .

إنقطـــــاع الطمـــث (Menopouse) :

وهو ـ في أبسط تعريف له ـ توقف المبـايض عـن التبويـض . ويحـدث عنـد سـن مـا بين ٤٠ : ٥٠ سنة تبعا لمعدل إستخدام العدد المحدود من الحويصلات المبيضية التي تكونت علي المبيض أثناء المرحلة الجنينية . ويصحب إنقطاع الطمـث العديـد مـن التغيرات الهرمونيـة الـتي تختلف في طبيعتها بإختلاف الأفراد . كما قد تظهر بعض المشـاكل الطبيـة الـتي تكـون نتيجـة لطبيعة التوازن الحادث في هرمونات التناسل .

ويستمر متوسط تركيز كل من الـ (FSH) والـ (LH) مرتفعا ما بعد مرحلة إنقطاع الطمث . ويبلغ معدل إفراز الـ (Immunoreactive LH) سبعة مـرات والـ (FSH) ثلاثـة مرات معدلاتهما قبل إنقطاع الطمث . ولا تفقد المبـايض كليـة قدرتهـا علـي تكويـن وإفـراز الإستيرويدات (الهرمونات الجنسية) بل تنخفض هذه القدرة عما كـانت عليهـا أثنـاء مرحلـة الشباب القادر علي التبويض . ويصبح هرمون الإسترون (estrone) هو الإستروجين الرئيسـي في الدورة الدموية والذي يتكون أساسا نتيجة تحول الـ Androstenedion بواسطة غـدة فـوق الكلية والنسيج الدهني والعضلات .

ويتم تنظيم إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) ـ في منقطعات الطمث ـــ عـن طريـق المحور الإغتذائي العكسي القصير Short feedback loop بينما تؤثر هذه الهرمونات بالتعاون مع إستيرويدات غدة فوق الكلية علي الهيبوثالاماس كما يتضح من الشكل التالي :



التطبيقات والإختلالات الهرمونية في الإناث

١) منع الحمل في الإناث Female Contraception :

تعتبر إتباع كـل مـن الطريقـة الإيقاعيـة أو المنتظمـة (Rhythm method) أو تناول حبوب منع الحمل (Steroid contraseptive pills) من أكثر الطرق إتباعا في تنظيم حدوث الحمل بين النساء .

وتؤسس إتباع الطريقة الإيقاعية أو المنتظمة (Rhythm method) علي الحقائق الآتية:

١) يمكن أن تخصّب البويضة الآدمية خلال ٢٤ ساعة من التبويض .

٢) يكون للحيوان المنوي الآدمي القدرة علي إخصاب البويضة خلال ٤٨ ساعة بعد الجماع.

٣) يحدث تبويض للبويضة الآدمية في خلال ١٢ : ١٦ يوم من بدء دورة الحيض الشهرية .

فإذا حسبت المرأة طول دورة الحيض لهـا فإنهـا يمكـن أن تحسـب الفـترة الخصبـة في الدورة بطرح ١٨ يوم من أقصر دورة شهرية لها و ١١ يوم من أطول دورة شـهرية والإمتنـاع عن الجماع في الدورات الشهرية التالية خلال تلك الفترة . وتقدر نسبة حدوث الحمل بإتبـاع هذه الطريقة بنسبة ٣٠ إمرأة من بين كل ١٠٠ إمرأة سنويا . ويرجـع سـبب حـدوث الحمـل نتيجة إتباع هذه الطريقة إلي عدم إنتظام دورات الحيض في هؤلاء النساء . ويمكن زيادة فاعلية إتباع هذه الطريقة لمنع الحمل بالإمتناع عن الجماع خلال الـ ٤٨ ساعة بعد ملاحظـة إرتفـاع درجة حرارة الجسم . حيث يعمل البروجستيرون علي رفع درجة حرارة الجسم .

أما الطريقة الثانية وهي تناول حبـوب منـع الحمـل (Steroid contraseptive pills) فهـي مـن الطـرق الواسـعة الإنتشـار . وتحتـوي هـذه الحبـوب علـي البروجسـتين Progestin والإستروجين Estrogen . وتعطي الحبوب (عن طريق الفم) يوميا ولمدة ثلاثة أسابيع . أما خلال الأسبوع الرابع فعادة ما تعطي حبوبا خاليـة مـن الهرمونـات (blank bills) للسـماح بحدوث التبويض ولتكوين عادة تناول الحبوب يوميا . وتمنع الحبوب عملية التبويض بتداخلها

مع هرمون الـ (GnRH) من الهيبوثالاماس . وبالتالي منع إفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) من النخامية . وعليه فتمنع الحبوب إفراز تلك الهرمونات التي تنظم عملية التبويض خلال منتصف دورة الحيض .

وهناك طريقة أخري لمنع الحمل تعرف بطريقة إعتراض الحمل (Interception) وفيها يتم تناول جرعات عالية من الإستروجين أو الـ (Diethylstilbesterol) في الفترة الأولي بعد التبويض ولمدة ٥ أيام لمنع غرس (Implantation) الموريولا أو الزيجوت في بطانة الرحم . ولا يجب إتباع هذه الطريقة إلا في حالات الضرورة القصوي نظرا لما تحدثه هذه الحبوب من ميل للقئ (Nausea) وحدوث قرحات او التهابات في الثدي (Breast soreness) وعدم إنتظام دورة الحيض .

الشعرانية أو فرط نمو الشعر Hersutism :

تمثل الشعرانية أو النمو الغير طبيعي للشعر في الإناث مشكلة طبية للأعضاء الصماء .

ويمكن تقسيم الشعر إلي نوعين :

١) الشعر الطرفي Terminal nair وهو شعر خشن وملون .

٢) الشعر الزغبي Vellus hair وهو شعر دقيق ناعم غير ملون .

ويمكن لحويصلة الشعر إنتاج الشعر الطرفي أو الشعر الزغبي طبقا لتنبيه خاص . ويعتبر فرط نمو الشعر (الشعرانية) إحدي التأثيرات التنبيهية للأندروجين لتكوين الشعر الطرفي . ولا يؤثر الأندروجين علي زيادة عدد الحويصلات الشعرية أو علي معدلات إنقسام الخلايا الطلائية للنسيج الطلائي لحلمات الشعر (papilla) . بل علي العكس تنظم الأندروجينات عدد وحجم خلايا حلمات الشعر والتي تؤدي إلي زيادة معدل نمو الشعر وقطر الشعيرات وتتسبب أكثر حالات فرط نمو الشعر نتيجة لإرتفاع مستويات التستوستيرون Testosterone وطلائعه مثل Dehydroepiandrosterone , 3 -α endrostanediol or Androst - 4 ene - 3,17 -dione

وقد يؤدي إستمرار إرتفاع مستويات التستوستيرون مدة طويلة (تزيد عن العام) إلي الإصابة بالإسترجال Virilization أو الذكورة Masculization وتعتبر الأسباب التالية من أكثر الأسباب شيوعا لزيادة مستوي التستوستيرون في الإناث :

١) فرط النمو الخلوي الخلقي لغدة فوق الكلية Congental adrenal hyperplasia .

٢) وجود أورام في قشرة غدة فوق الكلية Tumer in adrenal cortex .

٣) فرط نمو الخلايا المنتجة للأندروجين Hyperplasia of androgen producing cells في المبايض سواء أكانت خلايا سدي المبيض (Stromal) أو الغلاف (Thecal).

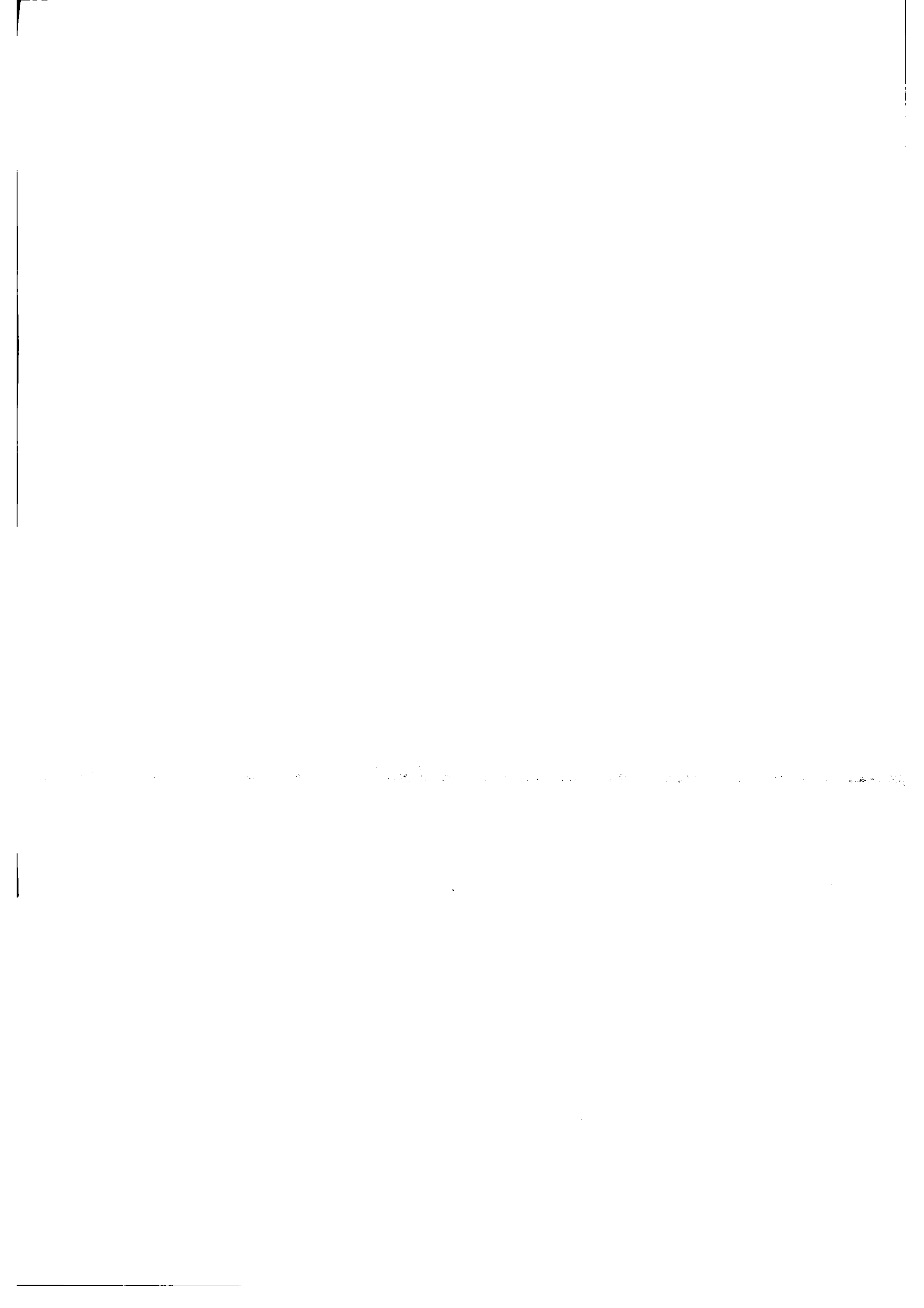
٣) عدم الإباضة Anovulation :

قد يرجع عدم قدرة المرأة علي الإنجاب إلي قصور في عملية التبويض (Anovulation) ويمكن إحداث التبويض بأربعة طرق رئيسية :

١) تناول عقار الكلومفين (Clomiphese) وهو مركب غير إستيرويدي ذو تأثير إستروجيني ضعيف يقوم بتعطيل إرتباط الإستروجين بمستقبلاته مما يسمح بإفراز الـ (GnRH) وبالتالي أفراز كل من الـ (FSH) والـ (LH) .

٢) تناول الإرجولينيات (Ergolins) مثل البروموإرجوكربتين (Promoergocriptine) .

٣) إستئصال الحويصلات المتكيسة جراحيا Ovarian wedge resection .



هرمونات الحمل وإدرار اللبن

Hormones of Pregnancy and Lactation

تمهيـــــــد :

إن الهدف الأساسي المرتبط بالتناسل هو إنتاج ذكر أو أنثي جديدين لإستمرار بقاء وحفظ النوع . إن لكل من الذكر والأنثي نوع خاص من التميز أو التخصص التشريحي والتكويني والهرموني يمكّن كل منهما من التأكيد علي وظيفته التي تتكامل مع وظيفة الآخر في عملية التناسل . ويشمل هذا التكامل الوظيفي من الوجهة التشريحية والهرمونيـة نجـاح أندمـاج الأمشاج أي إندماج الجاميطة المذكـرة (الإسـبرم)بالجاميطـة المؤنثـة (البويضـة) . ولا يعتـبر الفرد الوحدة الأساسية في التناسل بل يشمل التناسـل تكـامل الأدوار بـين ثلاثـة أطـراف هـي الأب والأم والجنـين . وسـوف نتـاول في هـذا البـاب النواحـي الهرمونيـة للإخصـاب والتمـيز الجنسـي والحمـل والـولادة ثـم إدرار اللـبن . بالإضافـة إلي تنـاول بيولوجيـة الخليـة والعوامـل الهرمونية المؤثرة عليها والتي تشمل عوامل النمو والإفرازات الجانبية (Paracrine secreation) لمواد خاصة لها تأثيرات محددة علي نمو الجنين والمشيمة .

النواحي الهرمونية للإخصاب والتميز الجنسي :

Hormonal Aspects of Fertilization and Sex Differentiation :

إكتساب القدرة الإخصابية Capacitation :

تنتقل الحيوانات المنوية المتحركة إلي قناة فالوب أو قناة المبيض بعد مدة معينة من وضعـه داخل المهبل.وينبه الإستروجين ـ الذي يفرز في أواخر المرحلة الحويصلية Follicular phase من الدورة الجنسية ـ الغدد داخل عنق الرحم لإفراز مخاط يساعد علـي حركـة ونقـل الإسـبرم داخل قناة المبيض . وتبدأ عملية الإخصاب بإتحاد محتويات الإسبرم بالبويضة من نفس الجنس

الحيواني . ويجب أن يكتسب الإسبرم القدرة الإخصابية (Capacitation) قبل حدوث الإتحـاد الناجح بالبويضة . وتشمل عملية إكتساب القدرة الإخصابية إزالة الغلاف الخارجي من علـي سطح الإسبرم يستتبعه إزالة القلنسوة (Acrosome) أو قمة الإسبرم . وتسمح العملية الأخـيرة (إزالة القلنسوة) - والتي يطلق عليهاتفاعل القلنسوة (Acrosome reaction) — لإنزيمـات الـ (hyaluronidase) للقلنسوة من أن تصبح ملاصقة للمواد المحيطة بالبويضة لتمكن الإسبرم من إختراق البويضة وإفراغ محتوياته التي تتحد مع البويضة . وبينما لا يوجد أي تأثير للإستروجين علي عملية إكتساب القدرة علي الإخصاب يكون للبروجستيرون القـدرة علـي تثبيـط القـدرة الإخصابية في الرحم . ويوضح الشكل التالي خطوات حدوث إكتساب القدرة الإخصابية قبل (A) وأثناء (B) وبعد (C) التفاعل الأكروسومي مع ملاحظة معاني الإختصارات بالرسـم.

منطقة غطاء الأكروســـوم (acp = acrosomal cap region)

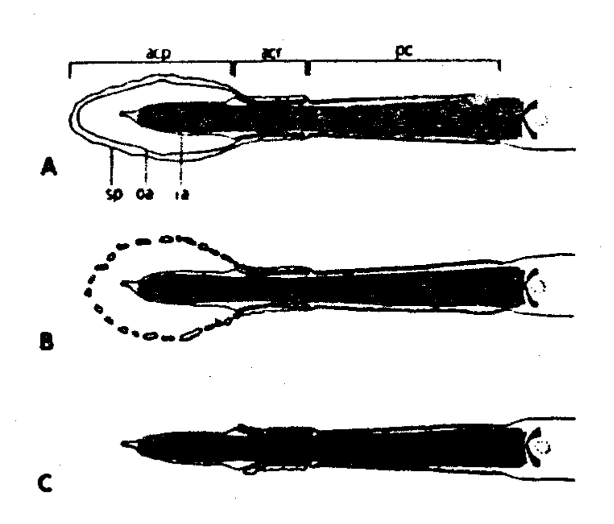
منطقة طوق الأكروســـوم (scr = acrosomal collar region)

غشاء الأكروسوم الداخلي (ia = inner acrosomal membrane)

غشاء الأكروسوم الخارجي (oa = outer acrosomal membrane)

منطقة الغطاء البعد نــووي (PC = Postnuclear cap region)

الغشاء البلازمي للإسـبرم (sp = Plasma membrane)



الإخصـــــــاب Conception :

يحدث الإخصاب عادة في الثلث القاعدي لقناة فالوب . ويتحدد التخصص النوعـي في الإخصاب بميكانيكية تشابه ميكانيكية المستقبل والذي يوحد علـي غشـاء المح في البيضـة ولقد تمكن (Lennarz) ومساعدوه من عزل جليكوجين معين من أغلفة بيض شـيطان البحـر (sea urchin) والذي يتفاعل مع بروتين خاص بهذا الجنس من الحيوان يسـمي الـ (Bindin) يوجد علي سطح إسبرم ذلك الحيوان .

ويعتـبر إلتصـاق الإسـبرم بـأي مكـان في المنطقـة الرائقـة (Zona pelucida) للبيضـة العملية الأساسية الجوهرية للإخصاب بعدها يدخل كل الإسبرم إلي البويضة بحيث تساهم كل من النواة والسيتوبلازم للإسبرم في تكوين الزيجوت . وتكوّن البويضة المخصبة الجسـم القطبي الثاني بعد تمام إختراق الإسبرم إلي البويضة . ويستتبع ذلك تكوين النواتـين الأوليتـين الذكريـة والأنثوية ثم تندمج هاتين النواتين الأحادية الكروموزومات مكونه النواة ثنائية الكروموزومات الأولي للفرد الجديد. يبدأ بعد ذلك الإنقسام الميتوزي الأول مكونا الزيجوت ذو الخليتين . ثـم يحدث الإنقسام الميتوزي مكونا أربعة خلايا . وبعد فترة تختـلف بإختلاف أجنـاس الحيوانات (٥٠ : ٦٠ ساعة من الإخصاب في الإنسان) تظهر الموريولا (Morula) ثم البلاستوسيست .

تتابع الأحداث التكوينية في التناسل :

ينبه تمام عملية الإخصاب للبويضة أو الحمل (Conception) بدء حـدوث سلسـلة معقدة من عمليات التطور والتمثيل الغذائي في كل من الجنين والأم ترتبـط جميعهـا ـ إلي حـد كبير ـ بمجموعة من العوامل الهرمونية . وبعـد إندمـاج الإسـبرم بالبويضـة وتكويـن الزيجـوت (اللاقحـة) ـ يحدث سلسلة من العمليات الموقوتة تختلف بإختلاف جنس الجنين المتكون تودي إلي تكوين تركيب خاص يعرف بالمشيمة (Placenta) والتي تعتبر وسيلة توصيل المواد الغذائيـة من الأم إلي الجنـــين النامي . ويحدث الحمل نتيجة لتمام نمو وتطور الجنين المتكون ومايستتبعه

ذلك من تأثيرات هرمونية لازمة لبدء عملية إدرار اللبن .

ويبدأ الزيجوت في الإنقسام الخلوي الميتوزي بعد الإخصاب مباشرة مارا بمرحلة الخليتين ثم الأربعة ثم الثمانية حتي يتكون عنقود أو صغير (Tinny cluster) أو مجموعة من الخلايا تعرف بالموريولا (Morula) . تصل الموريولا - بعد فترة من الوقت (٣ : ٤ أيام في الإنسان) - إلي الرحم حيث تستمر في النمو ثم حدوث تميز في خلاياها فتتكون قشرة من الخلايا الخارجية تعرف بالخلايا الإغتذائية (Trophoblast) وكتلة من الخلايا الداخلية تكون الجنين . وحينئذ يطلق علي هذا التركيب اسم الحويصلة أو كيس الجرثومة (Blastocyte) وهو عبارة عن كرة من الخلايا مملوءة بسائل . يقترب كيس الجرثومة المتكون من سطح بطانة الرحم الداخلية (Endometrium) حيث تبدأ عملية الغرس (Implantation) بالبدء في إفراز الإنزيمات المحللة للبروتينات (Proteolytic enzymes) والتي تقوم بهضم الخلايا المقابلة له مكونة تجويف في بطانة الرحم . ويطلق علي الجزء من بطانة الرحم التي يلتصق فيه الكيس الجرثومي ثم ينغرس فيه إسم الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* . وسرعان ما تكون الخلايا الإغتذائية (التروفوبلاست) لكيس الجرثومة (البلاستوسيست) - بعد الغرس مباشرة - خمائل (villi) جديدة تتخلل الغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* لتقوم بربط الأوعية الدموية مع تكوين شبكة معقدة من الأوعية الدموية تعرف بتيه الشبكة الدورية (Labyrinth circulatory network).ويتكون في الوقت نفسه أوعية دموية جنينية في خلايا التروفوبلاست التي تتحول إلي الغشاء الخارجي للحميل أو الكريون(Chorione) بعد تمام تكوين الأوعية الدموية فيها . ثم يتكون غشاء جنيني آخر يسمي السلي أوالرهل أو الأمنيون (Amnion) حول الجنين النامي.ويربط الأمنيون بالكريون بواسطة ساق الجسم (Body stalk) . تستطيل الخمائل بعد ذلك مكونة ما يسمي بالمشيمة الوبرية (أو الكريون الوبري *Chorion frondosum*)حيث يكون الجزء الجنيني من المشيمة . ويسمي الجزء الخارجي

الناعم من الكريون المشيمة الجرداء *Chorion laeve* ثم يتطور حسم الساق بعد ذلك إلي الحبل السري *Umbilical cord* وعليه فتتكون المشيمة التامة التكوين من جزئين هما :

١) الجزء الأموي المعروف بالغشاء الساقط القاعدي *Decidua basalis* .

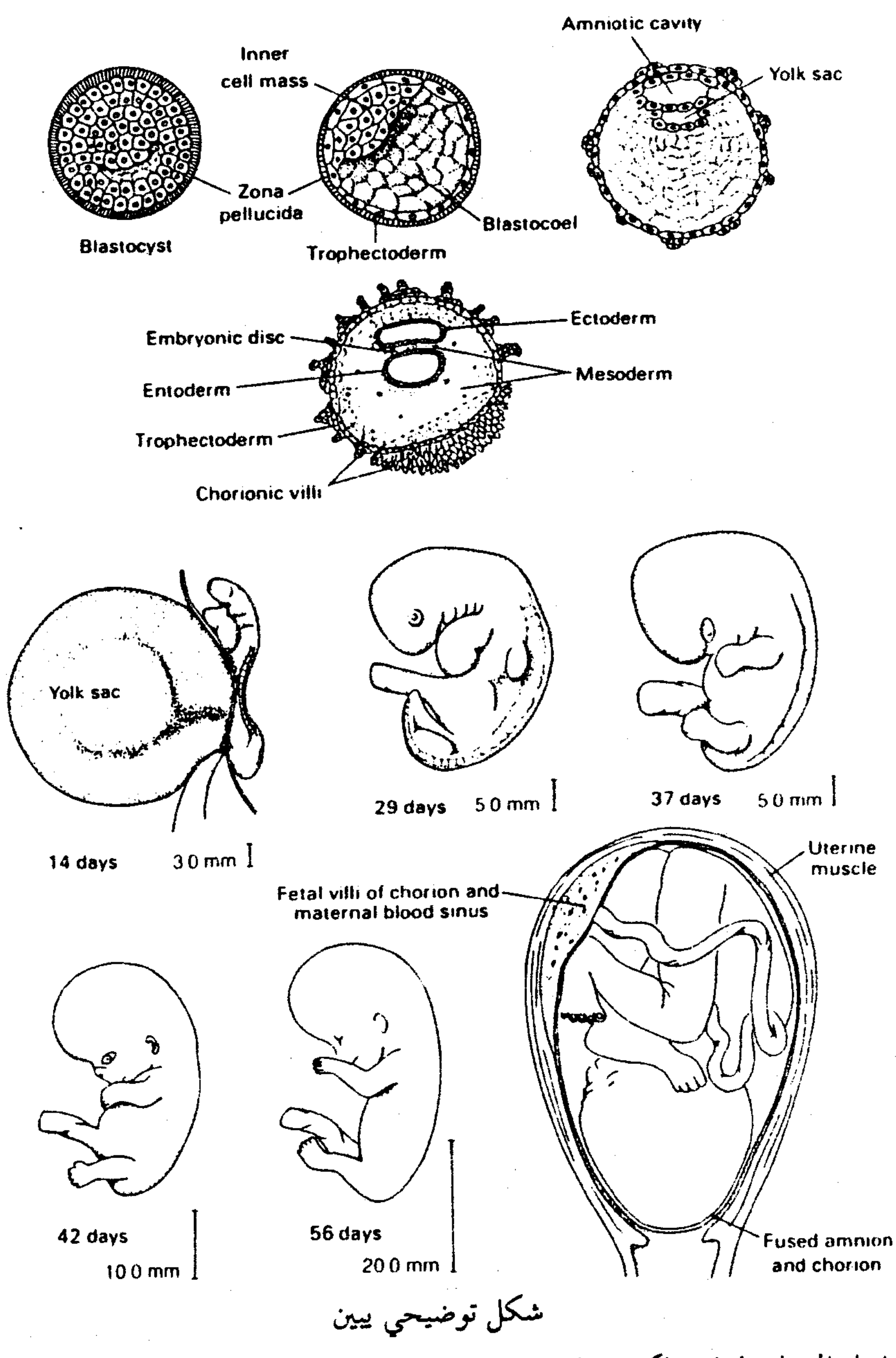
٢) الجزء الجنيني المعروف بإسم المشيمة الوبرية أو الكريون الوبري *Chorion frondosum* .

ويكون لكل من الجزء الأموي والجنيني للبلاستنا دورة دموية مستقلة . كما لا يوجد أي نوع من الإتصال بين هذين النسيجين .

ويعتبر إمداد الجنين بالأكسوجين والمواد الغذائية وتخلصه من المواد الإخراجية من أحدي الوظائف الأساسية الواضحة للمشيمة . كما تعمل المشيمة كغدة صماء تفرز من الهرمونات ما يساعد علي إستمرار الحمل . وتقوم المشيمة في هذا المجال بالمهام الهرمونية لكل من المبيض والنخامية الغدئة .

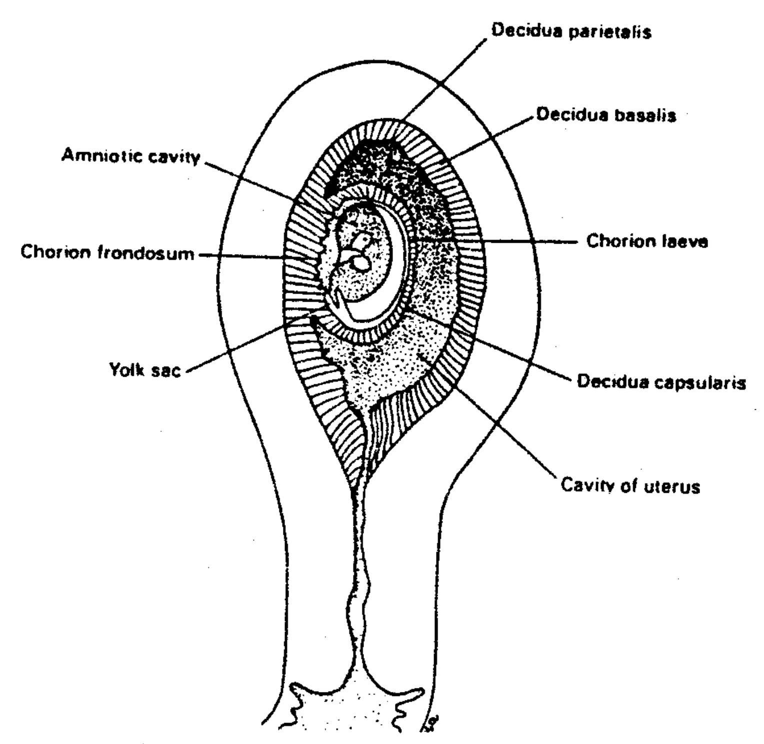
ويتم التمثيل الغذائي للكولستيرول الآتي من الأم إلي بروجستيرون . وأثناء الوقت الذي تصبح فيه المشيمة قادرة علي إنتاج البروجستيرون تقوم خلايا التروفوبلاست بإفراز هرمون الجونادوتروبين الكريوني human chorionic gonadotropin (hCG) الذي يعمل علي إستمرار تكوين البروجستيرون من الجسم الأصفر للأم . وينتقل البروجستيرون المتكون في المشيمة إلي كبد الجنين وغدة فوق الكلية ليعود مرة أخري إلي المشيمة ليتحول إلي إستروجينات ومجموعة من الأندروجينات التي تشمل التستوستيرون .

وفيما يلي نسوق من الرسومات التخطيطية ما يوضح ما سبق أن ذكرناه :

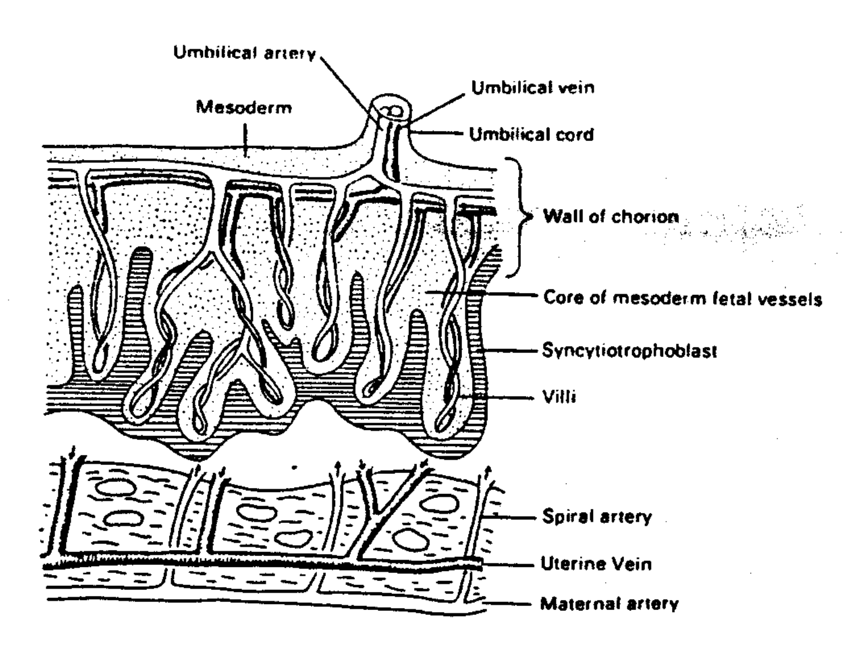


شكل توضيحي يبين

المراحل المختلفة لتطور الكيس الجرثومي (blastocyst) إلي الجنين المبكر (Early fetus)



قطاع في الرحم المحتوي علي جنين متطور عمره ما يقرب من الشهر

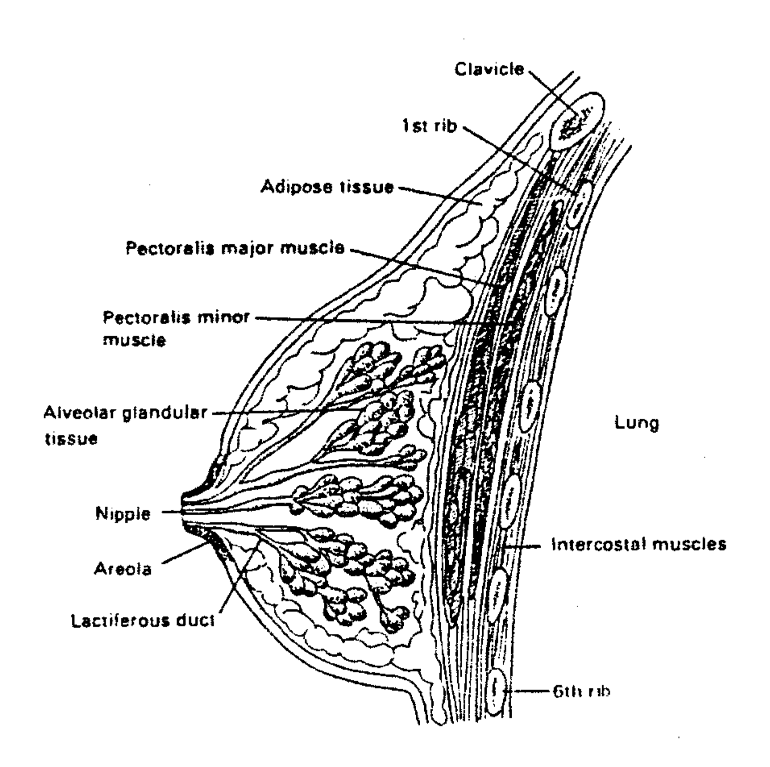


شكل تخطيطي يوضح الدورة الدموية الأمية والجنينية والذي يؤكد الإنفصال التام لهما

الثـــــــدي أو الغـــــدد اللبنيــــة The Breast or the Mammary glands :

يرتبط الثدي تشريحيا بالجلد ووظيفيا بالجهاز التناسلي للأنثى لكونه يقوم بتكوين وإفراز اللبن الازم لتغذية المولود الجديد .

والشكل التالي يبين قنوات والنسيج الغدي للثدي في المرأة .

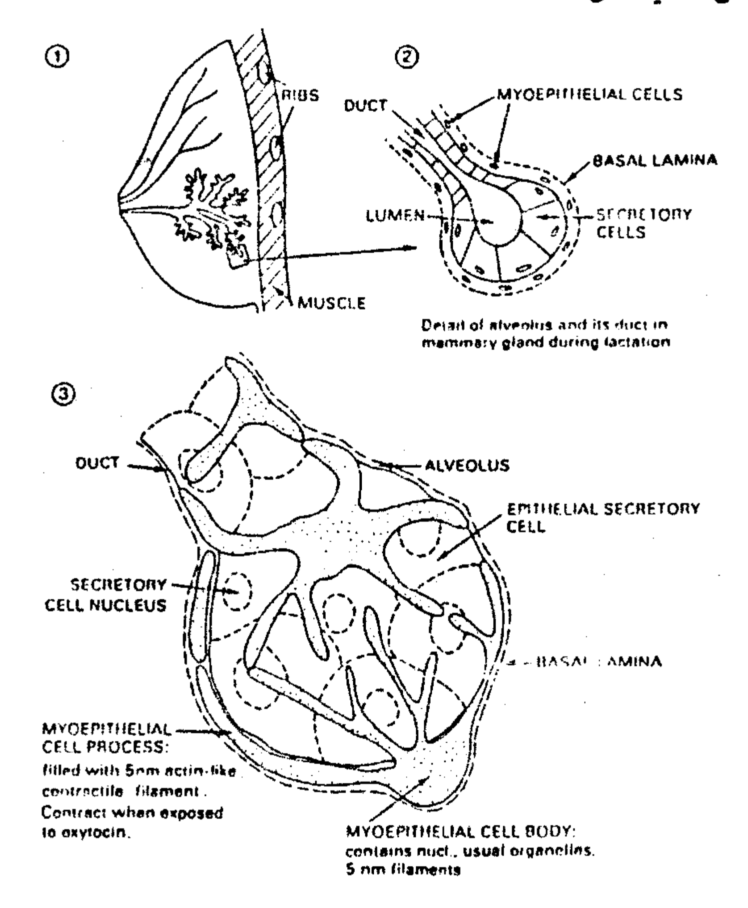


ويتكون كل ثدي من العديد من الفصوص التي تقع علي معظم عضلة الصدر الكبري Pectoralis major muscle حيث تقع بين الضلع الثاني إلي السادس (2 : 6 ribs)
ويتكون كل فص من نسيج غدي للفص Glandular lobular tissue له قنوات خاصة داخل الفص Intralobular ducts تصب في القنوات اللبنية الرئيسية Lactiferous ducts .

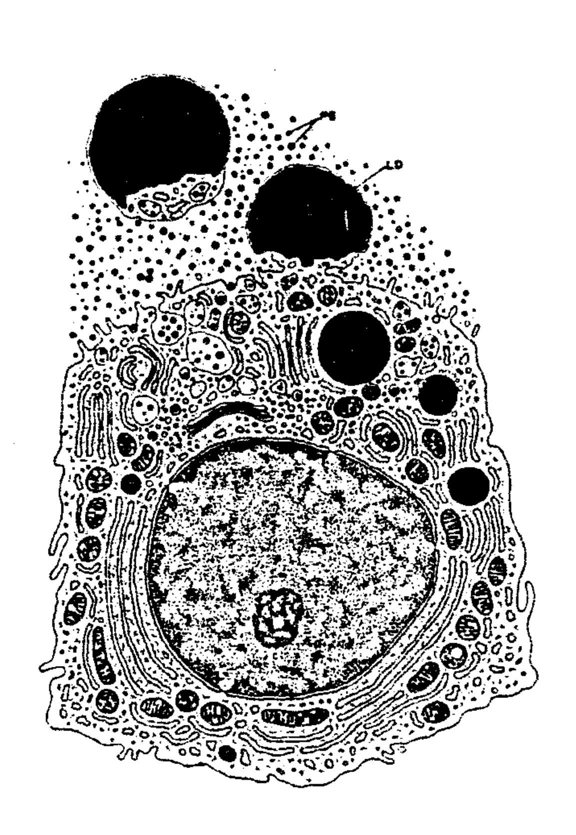
ويستجيب الثدي ـ أثناء الحمل ـ لفعل التأثيرات البيولوجية لهرمونات : الإستروجين والبروجستيرون والبرولاكتين والأوكسيتوزين . ويعتبر إدرار اللبن أحدي العمليات بالجسم التي ترتبط بالتنظيمات الهرمونية الدقيقة . ويبدأ نضج الغدد الثديية عند بدء غرس الجنين النامي داخل الرحم . وتعتبر الإستروجينات الهرمونات المسئولة عن نمو النظام القنوي للثدي بينما يؤثر البروجستيرون علي الجهاز الإفرازي له أما البرولاكتين فينظم عمليات إنتاج اللبن .

ويحدث ـ في الثلث الأول من مدة الحمل ـ نمو سريع وتفرع في الأجزاء القمية للغدد اللبنية يستتبعه ظهور الجيوب الغدية الحقيقية Glandular acini . وتصبح الغدد الحويصلية المجوفة محاطة بطبقة من الخلايا الطلائية العضلية Myoepithelial cells التي تحصر الحويصلات الغدية في شبكة مفككة محاطة بالأوعية الدموية بحيث تتصل بفراغ الحويصلة بالقنوات بين الفصوص . أما أثناء الثلث الثاني من الحمل ـ فيبدأ إفراز الفصوص . أما أثناء الثلث الأخير من الحمل ـ فيتمدد الثدي نتيجة لتكاثر الخلايا البرانشيمية وإمتلاء الحويصلات الغدية بالسرسوب (Colostrum) .

والشكل التالي يمثل شكلا تخطيطيا للغدة الحويصلية في الثدي وقناتها :



كما يمثل الشكل التالي رسما تخطيطيا للخلية الطلائية الغدية في الثدي وهي عبارة عن خلايا طلائية مكعبة تحتوي - على سطحها الخارجي المواجه للقناة - على خمائل ميكروسكوبية دقيقة microvilli . وتقع نواة تلك الخلايا - التي تحتوي على نوية - جهة قاعدة الخلية. ويوجد نوعين من المكونات في تلك الخلايا الأولى عبارة عن حبيبات بروتين صغيرة كثيفة رمز لها في الشكل بالحرفين (PG) إختصارا لـ (Protein Granule) أما الثانية فهي حبيبات دهنية كبيرة رمز لها بالحرفين (LD) إختصارا لـ (Lipid droplets) .



ويبلغ كمية اللبن الناتجة في الإنسان ٥٠٠ ملليلتر / اليوم في الأسبوع الأول تزداد إلي ٨٠٠ : ١٠٠٠ ملليلتر / اليوم من الأسبوع الثالث . ويختلف تركيب السرسوب أو المسمار - وهو اللبن المتحصل عليه بعد الولادة مباشرة - عن تركيب اللبن العادي في بعض النواحي التركيبية والبيولوجية والطبيعية . غير أنه تنحصر أهم الإختلافات في إرتفاع نسبة المحتوي البروتيني للسرسوب بمقدار ٥٪ في الإنسان و ٢٠٪ في الأبقار وتكون معظم هذه الزيادة عبارة عن جلوبيولينات مناعية تشمل كل الأجسام المضادة في دم الأم .

التأثيرات الهرمونية أثناء الحمل :

يمكن تقسيم الهرمونات ذات التأثيرات البيولوجية أثناء الحمل إلي مجموعتين هما :

١) الهرمونات الإستيرويدية :

فتفرز المرأة - مثلا - في المراحل الأخيرة من الحمل الهرمونات الآتية يوميا :

الهرمون	الكمية بالملليجم / يوم
البروجستيرون	٢٥٠ : ٣٠٠
استراديول ١٧ بيتا	١٢ : ٢٠
إستريول	٥٠ : ١٠٠
كورتيزول	٧٥ : ١٠٠
ديزوكسيكوريكوستيرون	٣ : ٨
ألدوستيرون	١ : ٢

٢) الهرمونات الببتيدية : وتشمل الهرمونات الآتية :

١) الهرمون الكريوني المنبه للغدد الجنسية (human chorionic gonadotropin)

٢) الهرمون الكريوني المنبه للغدة الدرقية (human chorionic thyrotropin)

٣) الهرمون الكريوني المنبه لقشرة الأدرينال (chorionic ACTH)

٤) هرمون الاكتوجين من البلاسنتا (human placental lactogen)

٥) هرمون الريلاكسين Relaxin (RLX)

٦) هرمون الأوكسيتوزين Oxytocin

٧) هرمونات ببتيدية أخري من النخامية الغدية مثل الـ ACTH والـ TSH ومن الهيبوثالاماس مثل GnRH والـ TRH

هذا بالإضافة إلي إرتفاع مستوي الـ Angiotensins والـ Renin في بلازما الدم . وسنتناول فيما يلي تلك الهرمونات من حيث تكوينها الكيميائي وتأثيراتها البيولوجية أثناء فترة الحمل .

أولا : الهرمونات الببتيديـــــــة Polypeptide Hormones

١) الهرمون الكريوني المنبه للغدد الجنسية Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

وهو هرمون جليكوبروتيني وزنه الجزيئي ٥٧,٠٠٠ يتكون من وحدتين تركيبيتين الوحدة (ألفا) تحتوي علي ٩٢ حمضا أمينيا والوحدة (بيتا) وتحتوي علي ١٤٧ حمضا أمينيا . ولقد سبق توضيح التركيب البنائي لهذا الهرمون . ونود هنا أن نؤكد علي وجود تشابه تركيبي قوي ـ خاصة في الوحدة التركيبية (ألفا) ـ بين الـ (hCG) وكل من الـ (LH) والـ (TSH) كما يوجد تشابه تركيبي بين الوحدة التركيبية (بيتا) التي تحدد النشاط البيولوجي والمناعي لكل من الـ (hCG) والـ(LH) . ويلخص الجدول التالي التشابه التركيبي بين هرمونات النخامية الغدية وهرمونات المشيمة ذات الأهمية البيولوجية أثناء الحمل .

Hormone	Molecular weight	Number of amino acids in the chains α	β	Carbohydrate containing
Glycoproteins				
FSH (follicle-stimulating hormone)	32,000	(236)		+
LH (luteinizing hormone)	30,000	98	119	+
hCG (human chorionic gonadotropin)	57,000	92	139	+
TSH (thyroid-stimulating hormone)	28,000	96	113	+
Somatomammotropins				
PRL (prolactin)	23,000	(198)		-
GH (growth hormone)	22,000	(191)		-
hPL (human placental lactogen)	22,000	(191)		-

ويفرز هرمون الـ (hCG) بواسطة خلايا الـ Synctio trophoplast التي تقـوم بربـط الجنين بمشيمة الأم . وعليه يفرز هذا الهرمون - من الناحية التكنيكية - بواسطة الجنين . ويصـل إفراز هذا الهرمون إلي أقصي معدل له عند الأسبوع العاشر من الحمل بعده ينخفـض ببـطء إلي أن يصل إلي أقل معدل له عند الأسبوع السابع عشر ويبقي علي هذا المستوي بقية [illegible]

ولا يعرف علي وجه اليقين طبيعـة التأثيرات البيولوجيـة لهرمـون الـ (hCG) أثنـاء الحمل إلا أنه يعمل أساسا علي تنبيه الجسم الأصفر وبالتالي تنبيه إنتاج وإفراز البروجسـتيرون بواسطة الجسم الأصفر . وبذا يضمن الـ (hCG) إستمرار الإمداد بالبروجستيرون مـن المبيـض إلي أن تستطيع المشـيمة إنتـاج كميـة كافيـة منـه عندمـا يـبدأ الجسـم الأصفـر في الإنحـلال أو الإضمحلال. ويعتقد أن للوحدة التركيبية (بيتا) للـ (hCG) القدرة علي التفاعل مع مستقبلات خاصة علي جدر خلايا الجسم الأصفر لتنبيه إنتاج البروجستيرون من الكولستيرول .

٢) هرمون اللاكتوجيـــن المشيمي human Placental Lactogen (hPL) :

ويطلق عليـه أحيانـا الهرمـــون الكريـــوني الآدمـــي المنبـــه للخلايـــا الجسمية للثـــدي human chorionic somatomammotropin (HCS) وهو هرمون عديد الببتيـد وزنـه الجزيئـي ٢١٥٠٠ يتكون من سلسلة واحدة تحتوي علي ١٩٠ حمضا أمينيا في تتابع نوضحه كما يلي

```
1                                   10                                      20
H2N-Val Gln Thr Val Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp His Ala Met Leu Gln Ala His Arg Ala

                                    30                                      40
His Gln Leu Ala Ile Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Thr Tyr Ile Pro Lys Asp Gln

                                    50                                      60
Lys Tyr Ser Phe Leu His Asp Ser Gln Thr Ser Phe Cys Phe Ser Asp Ser Ile Pro Thr

                                    70                                      80
Pro Ser Asn Met Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu

                                    90                                      100
Leu Leu Ile Glu Ser Trp Leu Glu Pro Val Arg Phe Leu Arg Ser Met Phe Ala Asn Asn

                                    110                                     120
Leu Val Tyr Asp Thr Ser Asp Ser Asp Asp Tyr His Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly

                                    130                                     140
Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Arg Arg Thr Gly Gln Ile Leu Lys

                                    150                                     160
Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn His Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr

                                    170                                     180
Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Met Val

                                    190
Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe-COOH
```

وجدير بالذكر أن هناك تشابه جزيئي بين تركيب كل من هرمون النمو وهرمون البرولاكتين . ولا زالت المعلومات الخاصة بتكوين وإفراز هرمون البرولاكتين المشيمي (hPL) من خلايا التروفوبلاست والمشيمة قليلة . كما لم يعرف علي وجه التحديد التأثيرات البيولوجية الأساسية لهذا الهرمون إلا أنه يعتقد أن له تأثيرات علي تحريك وتمثيل الدهون المخزنة في الأم لإستخدامها في تكوين دهون اللبن . كما أن لهرمون اللاكتوجين المشيمي تأثيرات مضادة للإنسيولين . لذا فيعتقد أن له - من هذه الوجهة - دور في تنظيم جلوكوز الدم في الأم الحامل لضمان أقصي إتاحة لجلوكوز الدم لمواجهة إحتياجات الجنين من الطاقة . كما يعد هذا الهرمون أحد العوامل المسببة لتكوين الحموضة الكيتونية السكري Diabitic ketoacidosis في النساء الحوامل اللاتي ليس لهن أي تاريخ مرضي سكري قبل الحمل .

٣) **الريلاكسين (RLX) Relaxin :**

وهو الإسم الذي يطلق علي البروتين النشط بيولوجيا والذي أمكن عزله وتنقيته من الجسم الأصفر لمبايض الخنازير الحوامل . ويعتقد أن تأثيراته البيولوجية هي تشجيع إرتخاء (Relaxation) قناة الولادة (Birth canal) وتليين عنق الرحم (Cervix) وأربطة الحوض (Symphysis pubis) إستعدادا للولادة . ويمثل الشكل التالي تركيب ريلاكسين الخنازير :

```
           1         5                  10                 15
α Chain    Arg-Met-Thr-Leu-Ser-Glu-Lys-Cys-Cys-Gln-Val-Gly-Cys-Ile-Arg-

                          20
           -Lys-Asp-Ile-Ala-Arg-Leu-Cys

           1         5                  10                 15
β Chain    Glu-Ser-Thr-Asn-Asp-Phe-Ile-Lys-Ala-Cys-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-

                          20                 25                 30
           -Arg-Leu-Trp-Val-Glu-Ile-Cys-Gly-Ser-Val-Ser-Trp-Gly-Arg-Thr-

           -Ala-Leu
```

مما تقدم يتضح أن الريلاكسين يتكون تركيبيا من وحدتين ببتيديتين (ألفا وبيتا) تتكونان من ٢٢ و ٣١ حمضا أمينيا علي التوالي. وترتبط الوحدتين معا إسهاميا (Covalently) برابطتين ثنائية الكبريتيد (disulfide) مع وجود رابطة ثنائية الكبريتيد داخل الوحدة (ألفا) . وعليه فيتشابه الريلاكسين والإنسيولين تشابها كبيرا مما يجعل له صلة بعامل النمو المشابه للإنسيولين (Insuline - like growth factor IGF) . ولقد أمكن تحديد التركيب البنائي لهرمون الريلاكسين في الخنازير والفئران وسمك القرش. ولم يمكن إيجاد أي نوع من التشابه بينها . غير أنه يوجد تشابه بين تركيب الريلاكسين والإنسيولين المفرزان من كل حيوان .

ويفرز الريلاكسين أساسا من الجسم الأصفر . إلا أنه يوجد بعض الأدلة علي وجوده أيضا في الحويصلات المبيضية كما يوجد في مشيمة الإنسان . ومما يلفت النظر وجود هذا الهرمون في السائل المنوي للديك (Rooster) كما يوجد في البروستاتا . ويتم تخليق الريلاكسين علي هيئة طليع هرمون Prohormone مثل الإنسيولين والـ IGF .

وتكون تأثيرات الريلاكسين واضحة علي الأربطة الكولاجينية الموجودة بين عظام العانة (حيث يحدث إرتخاء وإنفصال عظام العانة عند الولادة) وعلي الرحم (لتعظيم إنقباض الرحم ولزيادة إنزيم الكولاجيناز Collagenese الرحمي) وعلي عنق الرحم (ليتناغم مع تأثيرات الإستروجين والبروجستيرون والبروستاجلاندينات لتليين النسيج الضامي الليفي وقت الولادة) . ولا زالت المعلومات المتاحة حول طريقة عمل هذا الهرمون قليلة علي الرغم من أنه يعتقد أنه يؤثر عن طريق تفاعله مع مستقبل خاص موجود علي غشاء الخلايا المستهدفة لفعله.

٤) **الاوكسيتوزين : Oxytocin**

وهو هرمون غير ببتيدي سبق تناوله عند الكلام عن النخامية العصبية حيث يفرز منها ويعتبر نزول اللبن وخرجه من أنسجة الغدد اللبنية من التأثيرات البيولوجية الرئيسية لهذا الهرمون كما يوجد بعض القرائن علي وجود تأثير لهذا الهرمون علي عضلات بطانة الرحم عند الولادة

حيث يساعد علي إنقباضها . ولقد أمكن تعيين كميات كبيرة من هذا الهرمون في دم الجنين .

٥) هرمونات ببتيدية أخري :

لقد أظهرت نتائج البحوث علي إفراز مشيمة الإنسان هرمـون المشـيمة المنبـه للغـدة الدرقية (hCG) human chorionic thyrotropin وهرمون الـ (ACTH) الكريوني المشـابهان لهرمونـي الـ (TSH) والـ (ACTH) المفرزان من النخامية الغديـة بالإضافـة إلي هرمونـات الـ(GnRH) والـ(TRH)والتي قد تلعب دورا هاما في إفراز المشيمة لهرمونات(hCG) والـ(TSH)

ثانيا : الهرمونات الإستيـرويدية :

نتيجة لحدوث الحمل ـ تتكون الهرمونات الإستيرويدية من العديد من الأنسـجة الـتي تشمل المشيمة وغدد الأدرينال الجنينية والأميـة وكبـد الأم . ويلخـص الجـدول التـالي أمـاكن تكوين وإفراز الهرمونات الإستيرويدية أثناء فترة الحمل :

Mother	Placenta	Fetus
Adrenal cortex	Dehydroepiandrosterone sulfate Cortisol	Estriol Estradiol, estetrol Δ^5-Pregnenolone Progesterone Progesterone, 16-OH-progesterone 17-OH-Progesterone Pregnenolone sulfate 17α-OH-Pregnenolone sulfate Dehydroepiandrosterone sulfate 16α-Dehydroepiandrosterone sulfate Δ^5-Pregnenolone sulfate
Ovaries (corpus luteum)	Progesterone 17-OH-Progesterone Estrone Estradiol	 — — —
Liver	Cholesterol (maternal source)	Cholesterol (fetal source) Estriol

وتتغير سمات إنتاج الهرمونات الإستيرويدية علي طول مدة الحمل . فـ ـزداد إستجابة كل من غدة الأدرينال والكبد لتمثيل الإستيرويدات بزيادة تميز الجنين وتطوره . فبعد نجاح الحمل مباشرة وخلال المدة من ١٢ : ١٣ أسبوع - يكون الجسم الأصفر هو المصدر الأساسي لإنتاج كل من الإستروجين والبروجستيرون . وتبدأ المشيمة في تكوين كميات معقولة من كل من الإستروجينات (علي صورة أستراديول ـ ١٧ بيتا - أستريول - إسترون ـ إستيرول) والبروجستيرون . ويقع إنتاج المشيمة والجسم الأصفر من البروجستيرون تحت التأثير المنظم لهرمون المشيمة المنبه للغدد الجنسية (hCG) .

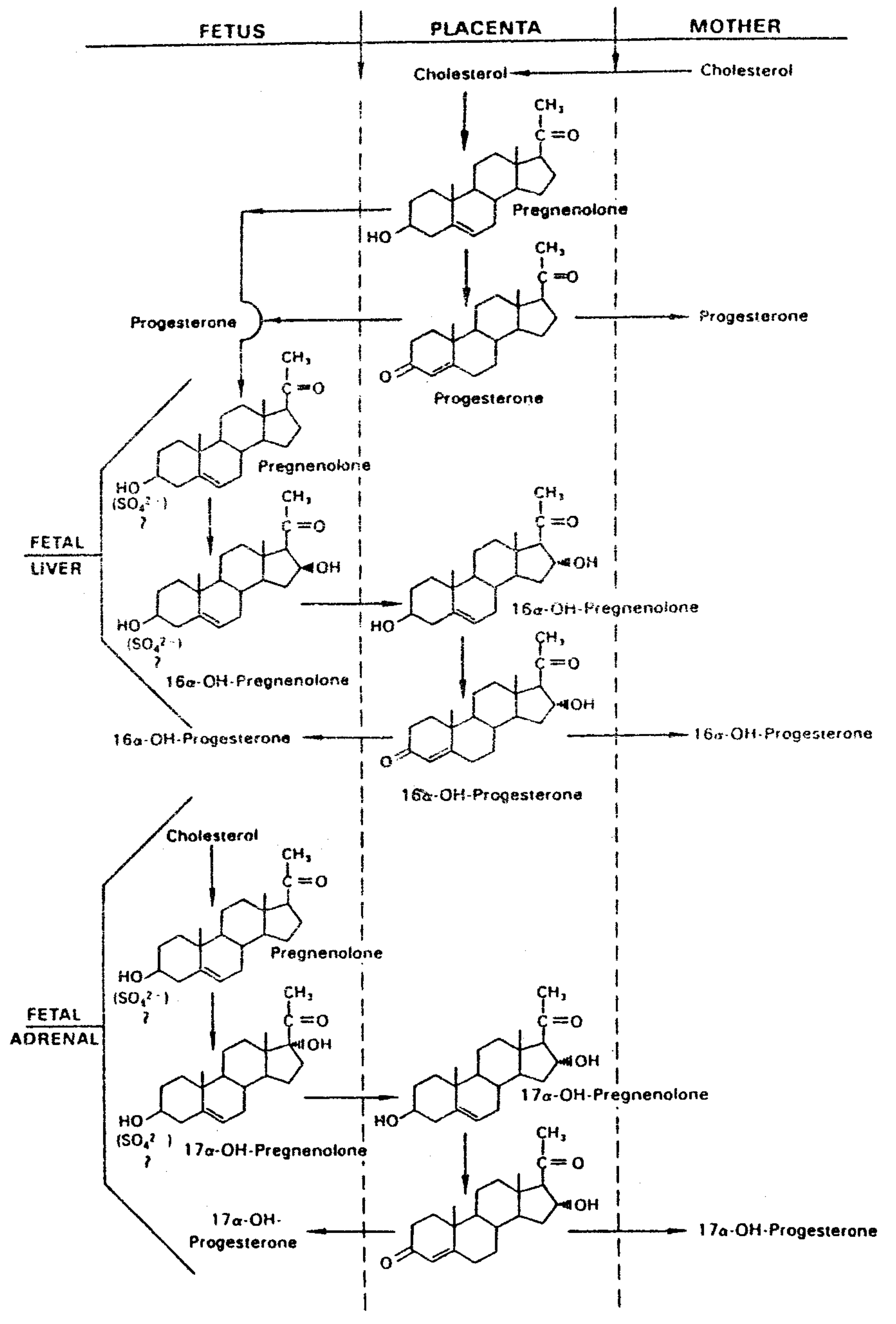
وحيث لا يوجد بالمشيمة النظام الإنزيمي الكامل لتمثيل الإستيرويدات والذي يمكنه من تحويل الكولستيرول إلي إستراديول أو بروجستيرون أو أي إستيرويدات أخري أثناء الثلثين الثاني والثالث من الحمل فإن قشرة الأدرينال لكل من الأم والجنين تكون هي المصادر الرئيسية لتخليق الإستيرويدات في المشيمة . وعليه فيتحول الـ Dehydroepiandrosterone sulfate المتكون في قشرة الأدرينال للأم إلي إستروجينات بواسطة المشيمة . وتصبح قشرة الأدرينال للجنين قادرة من الناحية الإنزيمية علي إنتاج الإستيرويدات مثل الأندروجينات والبرجنانولون سلفات (Pregnenolone sulfate) عند اليوم الخمسين من الحمل ثم يتعاظم تكوينهم أثناء الثلثين الثاني والثالث من الحمل .

١) البروجستيرون Progesterone :

يوجد ثلاثة صور رئيسية من البروجستيرون (C - 21) علي طول مدة الحمل هي :

1) Progesterone 2) 16 -α-OH- progesterone 3) 17- α - OH - progesterone

ونصور فيما يلي طريقة تكوين كل منهم وأماكن حدوث خطوات ذلك التكوين:


FETUS
PLACENTA
MOTHER
Cholesterol
Cholesterol
Pregnenolone
Progesterone
Progesterone
Progesterone
Pregnenolone
FETAL
LIVER
16α-OH-Pregnenolone
16α-OH-Pregnenolone
16α-OH-Progesterone
16α-OH-Progesterone
16α-OH-Progesterone
Cholesterol
Pregnenolone
FETAL
ADRENAL
17α-OH-Pregnenolone
17α-OH-Pregnenolone
17α-OH-Progesterone
17α-OH-Progesterone

وينتج الجسم الأصفر البروجستيرون بكمية كبيرة حتي الأسبوع ٥ : ٦ من الحمل . بعدها وعند الأسبوع الثاني عشر تصبح المشيمة المكان الأساسي للتخليق الطبيعي للبروجستيرون . وعليه يرتفع مستوي بروجستيرون البلازما من ١ : ٣ نانوجرام / ملليلتر عند بدء الحمل إلي أعلي من ١٠٠ نانوجرام / ملليلتر قرب الولادة . وتحتوي المشيمة علي جميع الإنزيمات اللازمة لتحويل الكولستيرول المنقول إليها من الأم إلي بروجستيرون . ويرتفع مستوي الـ 17-α-hydroxyprogesterone في البلازما من ٥ر٠ نانوجرام /ملليلتر عند بدء الحمل إلي ٥٠ : ٦٠ نانوجرام / ملليلتر عند الأسبوع ٦ : ٣٦ من الحمل . ويعتبر مبيض الأم الحامل المكان الرئيسي لتكوين الـ17-α-hydroxyprogesterone حتي الأسبوع ٨ : ١٢ من الحمل . وتستخدم المشيمة المركب الطليعي Δ - OH - 17 - pregnenolone في قشرة غدة الأدرينال للجنين في إنتاج الـ 17-α-hydroxyprogesterone . كما يرتفع مستوي 16-α-hydroxyprogesterone في بلازما الدم من ٥ر٠ نانوجرام /ملليلتر عند بدء الحمل إلي ١٢٠ : ١٤٠ نانوجرام / ملليلتر عند الأسبوع ٣٢ من الحمل . ولا يعلم حتي الآن طريقة التخليق الحيوي لهرمون الـ 16-α-hydroxyprogesterone ويعتقد أن كبد الجنين ينتج Δ - pregnenolone - 16 -OH-sulfate والذي يتحول في مشيمة الجنين إلي الـ 16-α-hydroxyprogesterone. ويصبح متاحا لكل من الأم والجنين . ولا يعرف حتي الآن وجود أي إستجابة بيولوجية خاصة يمكن أن تعزي إلي الـ 16-α-hydroxyprogesterone .

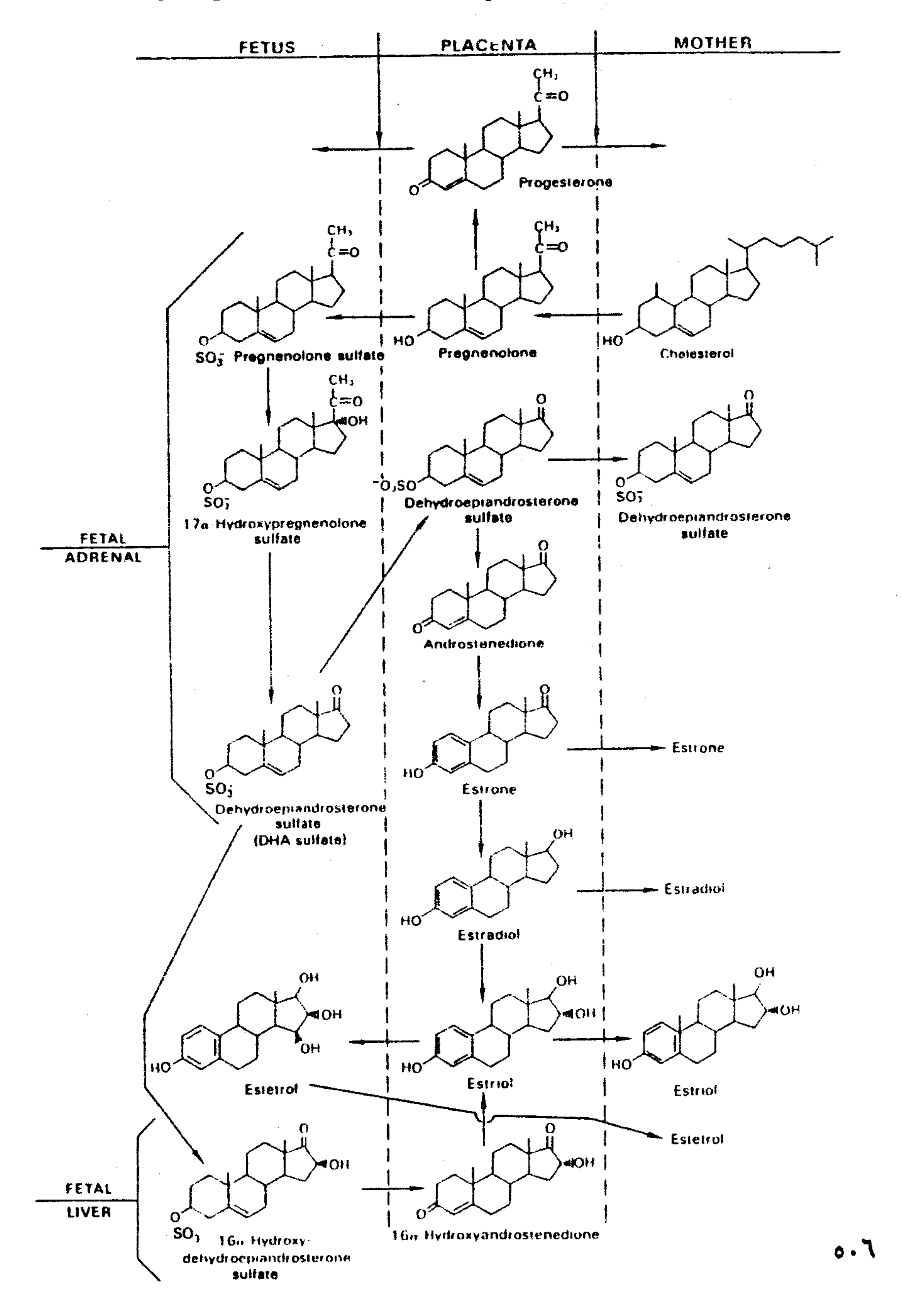
٢) **الإستروجينات Estrogens :**

يوجد أربعة صور من الإستروجينات (C - 18) علي طول مدة الحمل هي :

١) إستراديول (١٠ : ٣٠ نانوجرام/ملليلتر)
٢) إستريول (٥ : ١٠ نانوجرام/ملليلتر)
٣) إسترون (٥ : ٨ نانوجرام/ملليلتر)
٤) إسترول (٢ : ٤ نانوجرام/ملليلتر)

والأخير عبارة عن $15, 16 (OH)_2$ - estradiol .

وفيما يلي تصوير لطرق التخليق الطبيعي لهذه الإستروجينات وأماكن حدوثه



وعند نهاية الثلث الأول من فترة الحمل - تصبح المشيمة المكان الأساسي لتخليق الإستراديول (Estradiol) والإسترون(Estrone) . وينتج الإستريول (Estriol) بكميات كبيرة من المشيمة نتيجة تحويل الـ (16 - OH - dehydroepiandrosterone sulfate) الذي ينتج من كبد وغدد الأدرينال للجنين . وينتج الإستريول (Estriol) - بكمية كبيرة علي ما يبدو - في الجنين من الإستراديول (Estradiol) الناتج من المشيمة .

ولما كان للجنين دورا هاما وأساسيا في إنتاج الإستترول (Estetrol) والإستريول (Estriol) فقد يعطي قياس مستواهما في الدم فكرة واضحة عن صحة وحيوية الجنين . ويكون حدوث تدهور في صحة أو مشيمة الجنين - خلال الثلث الأخير من الحمل — مصحوبا عادة بإنخفاض في مستوي تركيز الإستترول (Estetrol) والإستريول (Estriol) في دم الأم .

٣) الأندروجينات Androgens :

يعتبر الـ dehydroepiandrosterone sulfate الأندروجين (C - 19) الأساسي في السيدات الحوامل . ويبلغ مستواه ١٦٠٠ نانوجرام / ملليلتر قبل الحمل ينخفض أثناؤه إلي ٨٠٠ نانوجرام / ملليلتر عند الولادة . ونوضح فيما يلي تكوين الأندروجينات أثناء الحمل.

Cholesterol

Maternal adrenal cortex

CH_3

C=O

HO

Pregnenolone

O

O

SO_3^-

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)

ويتحول الكولستيرول إلي برجنانولون ثم إلي dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA) كما هو موضح في التفاعلات السابقة . ويعطي إنخفاض مستوي الدم من هذا الهرمون دلالة علي زيادة معدل التفريغ التمثيلي (metabolic clearance) له نتيجة لإستخدام هذا الهرمون لتحوله المشيمة إلي إستروجينات .

٤) **إستيرويدات فيتامين (D) :**

يرتبط نمو وتطور الجنين أثناء الثلث الأخير من الحمل بزيادة إحتياجاته لكمية متزايدة من الكالسيوم لتكوين هيكله العظمي. ويحصل الجنين علي هذا الكالسيوم أساسا من الغذاء أو من كالسيوم الهيكل العظمي للأم.حيث ينتقل عبر المشيمة .وعليه فتملك المشيمه وكلي الجنين القدرة الإنزيمية لتحويل الـ 25 - OH - Vit D_3 إلي $1, 25 \ (OH)_2$ Vit D_3 وهي الصورة النشطة هرمونيا من Vit D_3 الازمة للعمليات المرتبطة بالكالسيوم في الأمعاء والعظام .

٥) **البروستاجلاندينات Prostaglandins :**

يرتبط إنتاج البروستاجلاندينات (PGE_2 - $PGF_{2\alpha}$) في المشيمة ببدء عملية الولادة . وتوجد القدرة علي تكوين البروستاجلاندينات في الغشاء الساقط القاعدي Decidua basalis ويؤثر البروستاجلاندين علي الطبقة العضلية للرحم لتنبيه إنزيم الأدينايل سيكلاز .

الإنتقال المشيمي للهرمونات :

بينما تمد المشيمة الأموية الجنين بكل المواد الغذائية والإلكترولتيات والماء والفيتامينات وكافة وظائف الإنتاج الحراري والوظائف التنفسية والإخراجية الآزمة لنموه فإنه يظهر – في الوقت نفسه - أهمية المشكلة الهرمونية في توضيح مدي إعتماد الجنين أو إستقلاله عن الأم من جهة العديد من الهرمونات الببتيدية أو الإستيرويدية. ولما لم يكن هناك إتصال مباشر – عن طريق الدورة الدموية - بين المشيمة الجنينية والمشيمة الأموية فإنه لا يمكن أن تنتقل الهرمونات من إحداهما إلي الأخري مباشرة.ولقد ثبت عدم نفاذية المشيمة لكل الهرمونات الببتيدية

وكذا هرمونات الدرقية غير أن للهرمونات الإستيرويدية والكاتيكولامينات (الإبينفرين والنورإبينفرين) القدرة علي الإنتقال عبر المشيمة . وعليه فتعمل كل من المشيمة الأموية والجنينية بالتعاون علي إنتاج ونقل الكميات الآزمة من البروجستيرون والإستروجين إلي المشيمة الأموية للحفاظ علي إستمرار الحمل . ويتم الإنتقال الهرموني للإستيرويدات بواسطة الإنتشار .

وتبرز ـ نتيجة النقص العام في إنتقال الهرمونات من الأم إلي الجنين ـ ضرورة أن يطور الجنين النامي جهازه الهرموني بطريقة متوافقة مع نموه وتطوره . فيجب أن يكون الجهاز الهرموني للجنين عاملا وقادرا علي أن يتولي مسئولياته الخاصة بالمجالات العديدة لوظائفه وذلك قرب حلول موعد ميلاده .غير أنه يبدو وقوع الجنين تحت التنظيم الأساسي للعوامل الفطرية والوراثية أكثر من تأثره بهرمونات المشيمة .

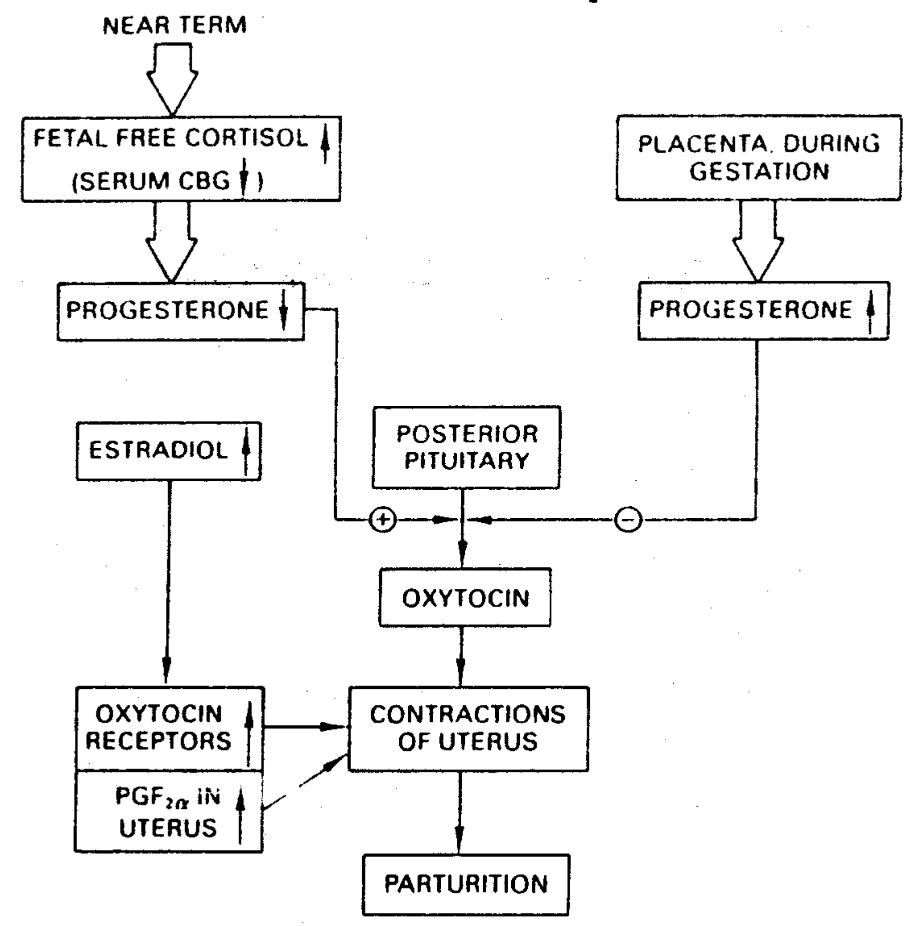
ويلخص الجدول التالي الوظائف الهرمونية في الجنين . حيث يشير السهم المتجه إلي أعلي أو إلي أسفل إلي الزيادة أو النقصان علي التوالي أما (Prob) فتعني إحتمال وال (N) كلمة (Normal)

Hormone	Neuroendocrine transducer		Gland function	Tissue response
	Basal secretion	Feedback control		
GH	↑	—	—	Prob. ↓
PRL	↑	—	—	Prob. N
ACTH	Prob. ↑	Yes	—	N
FSH-LH	Prob. ↑	Yes	—	N
TSH	Prob. ↑	Yes	—	N
AVP	N	—	—	N
Cortisol	—	—	↑	N
Thyroid hormones	—	—	↑	N
Catecholamines	Prob. ↓	—	Prob. ↓	N
Insulin	—	—	↓	Prob. N
Glucagon	—	—	↓	Prob. ↓
PTH	—	—	↓	↓
Calcitonin	—	—	↑	Prob. N

وعند نهاية الثلث الثاني مـن فـترة الحمـل ـ يصبـح معـدل الإفـراز القـاعدي لكـل هرمونات النخامية مرتفعا ثم ينخفض هذا المعدل بعض الشيئ خلال الثلـث الثـالث مـن فـترة الحمل نتيجة لحدوث تأثير إغتذائي عكسي سالب . ويبدأ إنتاج الكورتيزول في جنين الإنسان عنـد الأسـبوع العاشـر مـن الحمـل حيـث يـزداد إنتـاج الكورتـيزول والـ Dehydroepiandrosterone عند حدوث التنبيه بواسطة الـ (ACTH) . وينخفض إنتاج كل من الجلوكاجون والإنسيولين في الجنين . وقديكون ذلك إنعكاسا للثبات النسبي لسكر الدم في الجنين . ويؤدي الإرتفاع النسبي لكالسيوم سيرم الجنين إلي خفض إ فـراز هرمـون الباراثـيرويد وتشجيع إفراز هرمون الكالسـيتونين . ويعتقـد أيضـا قـدرة كليـة الجنـين علـي إنتـاج النواتـج التمثيلية الثنائية الهيدروكسيل لفيتامين (D_3) (Dihydroxylated metabolites of Vit D_3) .

الـــــــــــــــولادة

تختلف موعد الولادة بإختلاف أجناس الحيوانات وطول مـدة الحمـل في كـل جنـس منها . ففي الإنسان تحدث الولادة بعـد الأسـبوع ٣٤ : ٣٦ مـن الحمـل . وتمثـل بـدء عمليـة الولادة ذروة أو أوج سلسلة معقدة من المظاهر الهرمونيـة في الأم والجنـين . فعنـد مـا يقـترب موعد الولادة يصبح الجنين معرضا لإرتفـاع كبـير جـدا في مسـتويات الجلوكوكورتيكويـدات وخاصة الكورتيزول . ويسـاهم في هذا الإرتفـاع في مسـتوي الكورتـيزول الإنخفـاض الشـديد جدا في الجلوبيولين المتحد بالكورتيكوستيرويد Corticosteroid binding globulin (CBG) والذي يعرف بالترانسكورتين Transcortin وذلك في سيرم الجنين ويتحـد الجـزء الأكـبر مـن الكورتيزول بهذا البروتين . وتسبب الزيادة الكبيرة في الكورتيزول الحر الكثير من التغيرات في المشيمة . كما هو موضـح بالشـكل التخطيطـي التـالي الـذي ينـاقش الأدوار المحتملـة لهرمـون الجلوكوكورتيكويد في الإنهاء الطبيعي للحمل .



ويتم إفراز كمية كبيرة من البروجستيرون طوال مدة الحمل والتي يكون لها تأثيرات عميقة في تطوير غدد الثدي مع إعاقة تأثير هرمون البرولاكتين في تمييز خلايا ه مما يجعلها غير قادرة علي تكوين بروتينات اللبن .ولا يزال الفرض بإتحاد البروجستيرون المفرز بمستقبلات الجلوكوكورتيكويد الموجودة علي خلايا غدد الثدي بدلا من إتحادها بالكورتيزول ومنع نشاط مستقبلات الجلوكوكورتيكويد والتي تلزم بالإضافة إلي البرولاكتين لتكوين بروتينات اللبن موضع جدل حتي الآن . ويمنع البروجستيرون أيضا إفراز الأوكسيتوزين من النخامية العصبية . ويعتبر ذلك منظم هام حيث يظهر الأوكسيتوزين تأثير قوي علي الإنقباضات الرحمية .

ويرتفع مستوي الكورتيزول الحر قبل الولادة نتيجة لقلة معدل إفراز البروجستيرون من المشيمة لإنخفاض معدل إفراز الـ (hCG). ويسبب الإنخفاض الحاد الحادث في مستوي البروجستيرون إلي زيادة إفراز الأوكسيوزين من النخامية العصبية . ويؤثر الكورتيزول علي المشيمة لتنبيه تكوين الإستروجين ويتلازم ذلك مع زيادة كمية البروستاجلاندين (PGF2α) من الرحم. ويزيد كل من البروستاجلاندين والإستروجين حساسية الرحم لفعل الأوكسيوزين حيث يحدث الأوكسيتوزين المفرز من النخامية العصبية إنقباض العضلات الناعمة للرحم فيساعد علي خروج الجنين عند الولادة . لذا يعتبر الكورتيزول العامل الرئيسي لبدء الولادة .

وقد يلعب الكورتيزول أيضا دورا هاما في توليد الـ Pulmonary surfactant وهي المادة اللازمة لثبات الحويصلات الرئوية ولتخزين الجليكوجين في العضلات الهيكلية والقلبية للجنين وفي الكبد . وقد تساعد هذه العملية الجنين علي تجنب الإجهاد الناتج عن قلة الأكسوجين (hypoxia) أثناء الولادة .

وعلي العموم فإنه علي الرغم من أنه لم يعرف حتي الآن وعلي وجه اليقين حقيقة التغيرات البيوكيميائية والهرمونية المرتبطة بالولادة إلا أنه قد تلعب البروستاجلاندينات التي تنتج علي سطح أغشية خلايا الغشاء الساقط القاعدي (deciduum) وإستيرويدات وأوكسيتوزين الجنين بالإضافة إلي الكاتيكولامينات والأوكسيتوزن من الأم دورا رئيسيا في هذا المجال .

إدرار اللـــــــبن
LACTATION

إنه من غير الواقع فصل عملية الإدرار عـن الحمـل . فكـل منهمـا مرتبـط بـالآخر . حيث تحدث الكثيرمن التغيرات الهرمونية المرتبطة بإدرار اللبن أثناء الأدوار المبكرة من الحمل . فمن الضروري ـ مثلاـ حدوث نمو في قنوات وفصوص والحويصلات الغدية للثدي أثناء الحمل لتحقيق المقدرة علي إدرار اللبن بعد الولادة . ولقد أوضحـت نتـائج البحـوث علـي مشـاركة ستة مـن هرمونـات النخاميـة علـي الأقـل بالإضافـة إلي لاكتوجـين المشـيمة والإسـتروجين والبروجستيرون والجلوكوكورتيكويـدات والثيروكسـين والإنسـيولين في بعـض نواحـي النمـو والتطور في غدد الثدي . وسوف نتناول فيما يلي بالتفصيل تلـك التغيرات التطوريـة وحصـر التأثيرات الهرمونية الضرورية لإدرار اللبن .

يعتبر هرمون البرولاكتين الهرمون الببتيدي الأساسي للإدرار الذي يفرز من النخاميـة الغدية . وهو عبارة عن بروتين ذو وزن جزيئي ٢٢٥٥٠ يتكون من سلسلة واحدة من عديد الببتيد مكونة من ١٩٨ حمضا أمينيا . ولقد سبق بيان تركيبه البنائي عند الكلام عن هرمونات النخامية الغدية . ونؤكد هنا ما سبق ذكره من وجود الكثير من التشابه الـتركيبي بـين هرمـون البرولاكتين وهرمون النمو . وتنحصر التأثيرات البيولوجية للبرولاكتين في الإناث في تضـاعف وتطور ونمو التركيب الخلوي في الثدي وبالتالي فإنه يمكّـن غـدد الثـدي ـ بعـد حـدوث تنبيـه مناسب ـ من إدرار اللبن . أما دوره في الذكر فغير معروف . وعلي العمـوم فيحتـوي بلازمـا الفرد الحديث الولادة علي مستويات من البرولاكتين تفـوق كثـيرا أعلي مستوياته في دم الأم أثناء الحمل أو إدرار اللبن .

ولقد أظهر الإنسيولين أنه ضروري لتكامل وظيفة الضرع أثناء إدرار اللـبن حيث

ينبه إستفادة الثدي من الجلوكوز مما يسهل عملية التكوين الليبيديLipogenesis

كما يعتبر هرمون الجاردرقية (PTH) ضروري أيضا للوصول إلي إدرار أمثل للبن .
حيث يؤدي نزع الجاردرقية إلي هبوط إدرار اللبن . وقد يكون هذا الهبوط نتيجة لأي من الإحتمالات الآتية أو منها مجتمعة :

١) لحدوث تأثيرات مباشرة علي أنسجة الضرع .
٢) لحدوث تأثير خاص علي عملية تحريك الكالسيوم من العظام لإستخدامه في تكوين اللبن.
٣) لحدوث تأثيرات غير مرغوب فيها علي إنتاج الـ ($1,25, dihydrovitamin\ D_3$) الـذي ينظم إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء بكميات كافية لتكوين اللبن . وبالتالي تفادي شدة فقد العظام للكالسيوم نتيجة لإستخدامه في تكوين اللبن .

ويعتقد أن هرمون الدرقية هام للإفراز الطبيعي للبن . فـترتبط ظـاهرة سـيلان اللـبن (galactorrhea) بالحيوانات ذات الدرقية المنخفضة النشاط (hypothyroided) .

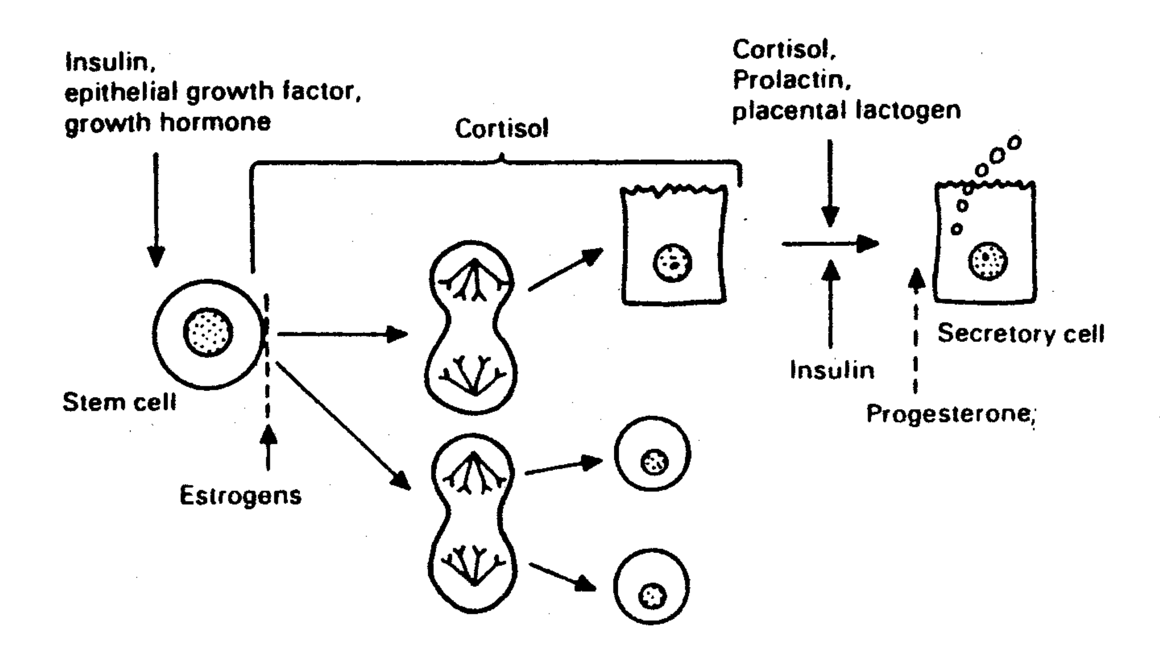
ولا يعتبر أي من الإستروجين أو البروجستيرون ضروريا لتكوين أو إدرار اللبن فلا يؤدي نزع البويضات إلي تقليل أو إيقاف إدرار اللبن .

وتظهر الهرمونات الإستيرويدية لغدة فوق الكلية أهمية خاصة لبدء تكوين وإفراز اللبن وإستمرار عملية الإدرار.

التنظيم الهرموني لتطور الثدي :

Hormonal regulation of the mammary gland development:

لقد أجريت العديد من الدراسات المكثفة لدراسة التنظيم الهرموني لنمو وتطور الضرع . وتشمل الهرمونات اللازمة لنمو ونضج الغدد اللبنية ثلاثة هرمونات هي الـبرولاكتين والإنسيولين والكورتيزول . وفيما يلي نوضح تأثيرات البرولاكتين علي تطور وتنظيم الخلايا الإفرازية للثدي :



ويوضح الشكل السابق خطوات تطـور الخلايـا المفـرزة للـبن مـن الخلايـا الطليعيـة الأساسية Stem precursors ويمكن تقسيم تلك الخطوات إلي مرحلتين هما مرحلة التضاعف أو الإنقسام (Proliferation phase) ثم مرحلة التميز او التطور (differentiative phase) .

اولا : طور التضاعف أو الإنقسام Proliferation phase :

تنقسم الخلية الأساسية (الجزعية) Stem cells إلي خلايـا طليعيـة Precursors أو أي نوع آخر من الخلايا . وتقع هـذه المرحلـة تحـت التأثـير المنظـم للإنسـيولين وعـامل النمـو للبشرة المسمي (Epidermal Growth Factor EGF) وهرمون النمو حيـث تعمـل كـل هـذه الهرمونات علي تشجيع عملية الإنقسام . وقد يساعد البرولاكتين علي زيادة حساسـية الخلايـا الأساسية لفعل هرمون الإنسيولين . كما قد يعمل كعامل مساعد لعمليـة الإنقسـام الخلـوي . ويعمل البرولاكتين كذلك علي زيادة تكوين مستقبلاته علي الخلايا كما قد يزيد من مسـتوي البروتينات المرتبطة بال (cAMP) في السائل السيتوبلازمي للخلايا . وينظم الثيروكسين كمية

البرولاكتين المتاحة لخلايا الثدي . ولما كان كل من الـ (TSH) والبرولاكتين يقعان تحت التأثير المنظم لهرمون الـ (TRH) المفرز من الهيبوثالاماس والذي يتأثر عكسيا بمستوي هرمون الدرقية في الدم فإنه تنخفض الإشارة المنبهة لإفراز كل من البرولاكتين والـ (TSH) بزيادة إفراز الثيروكسين . وعليه فلمستوي هرمونات الدرقية في الأنثي أهمية كبيرة في تحديد كمية البرولاكتين المفرزة .

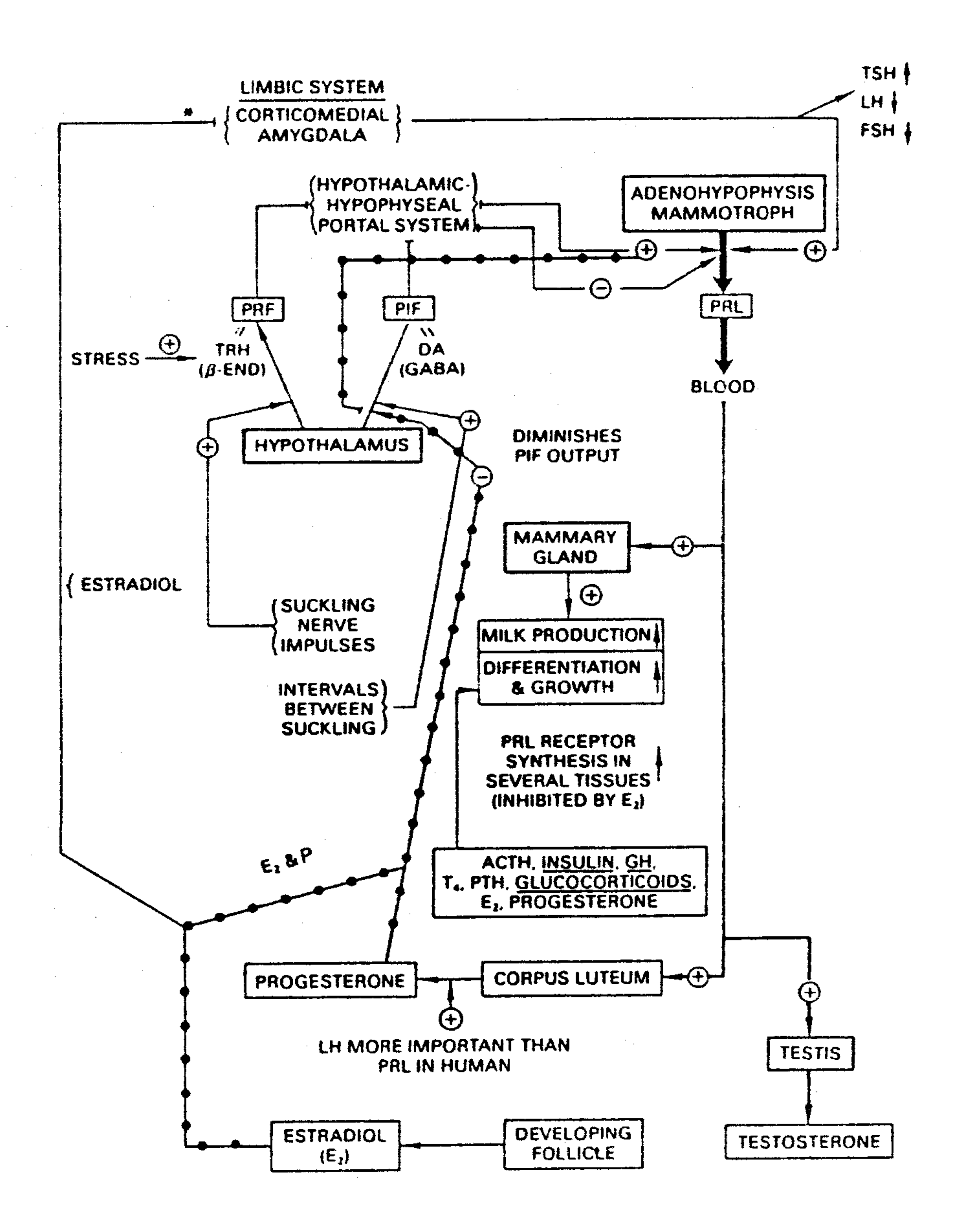
ثانيا : طور التميز الخلوي Differentiative Phase :

تلعب العديد من الهرمونات مثل البرولاكتين والإنسيولين والجلوكوكورتيكويدات (Hydrocortisone = Cortisol) دورا في هذا الطور . ولقد أمكن ظهور الخلايا الإفرازية في الثدي حتي في غياب البرولاكتين غير أنه لا تكون هذه الخلايا غير قادرة علي إنتاج مكونات اللبن . وقدتقع الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة بالتخليق الحيوي لبروتينات اللبن تحت التأثير المنظم للبرولاكتين . غير أنه قد يكون للكورتيزون دورا في هذا الشأن . فقد يكون لازما لعمل البرولاكتين في المساعدة علي تكوين تلك الأحماض النووية (mRNAs) المكونة لبروتينات اللبن. فإذا كانت الجلوكوكورتيكويدات لازمة لتكوين بروتينات اللبن علي هذا النحو فإن المرء لا يمكن أن يصل إلي تفسير مقنع لطبيعة تأثير المستوي العالي من هرمون البروجستيرون أثناء الحمل في منع تكوين اللبن أثناء الحمل . ولما كان البروجستيرون منافس قوي للجلوكوكورتيكويدات في مستقبلاتها علي جدر الخلايا المستهدفة .فإن المستوي العالي من البروجستيرون أثناء الحمل يعمل علي زيادة شدة هذه المنافسة حيث يشغل البروجستيرون معظم مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات. غير أنه ينخفض مستوي البروجستيرون المفرز من المشيمة إنخفاضا شديدا عند نهاية الحمل وبذا تصبح مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات شاغرة بدرجة تسمح للكورتيزول من الإرتباط بها مما يودي إلي تنبيه إفراز البرولاكتين الذي يعمل علي تكوين الإحماض النووية (mRNAs) الخاصة

بتكوين بروتينات اللبن .

ونود أن نؤكد أهمية التأثيرات الخاصة بالإستروجين والبروجستينات في تنبيه تطور الغدد اللبنية . فيعمل الإستراديول علي تنبيه تطور القنوات اللبنية كما يعمل علي خفض الدوبامين والذي يعتقد أنه عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) بينما يعمل البروجستيرون علي تنبيه تطور الحويصلات الغدية في الثدي بالإضافة إلي خفضة لمستوي الـ (PIF) . وعليه فعلي الرغم من إفراز البرولاكتين أثناء الحمل وتطور الغدد اللبنية إلا أنها تصبح غير قادرة علي تكوين اللبن نظرا لإرتفاع مستوي البروجستيرون الذي يمنع إرتباط الجلوكوكورتيكويدات بمستقبلاتها الموجودة علي حدر الخلايا اللبنية الإفرازية .

ويوضح الشكل التالي تنظيم إفراز البرولاكتين من النخامية الغدية مع ملخص لتأثيراته البيولوجية . ولقد أوضحنا الفعل المنبه بالرمز (+) والفعل المثبط بالرمز (-)



LIMBIC SYSTEM
CORTICOMEDIAL AMYGDALA
TSH
LH
FSH
HYPOTHALAMIC-HYPOPHYSEAL PORTAL SYSTEM
ADENOHYPOPHYSIS MAMMOTROPH
PRF
PIF
PRL
STRESS
TRH
(β-END)
DA
(GABA)
BLOOD
HYPOTHALAMUS
DIMINISHES PIF OUTPUT
MAMMARY GLAND
ESTRADIOL
SUCKLING NERVE IMPULSES
MILK PRODUCTION
DIFFERENTIATION & GROWTH
INTERVALS BETWEEN SUCKLING
PRL RECEPTOR SYNTHESIS IN SEVERAL TISSUES (INHIBITED BY E2)
E2 & P
ACTH, INSULIN, GH, T4, PTH, GLUCOCORTICOIDS, E2, PROGESTERONE
PROGESTERONE
CORPUS LUTEUM
LH MORE IMPORTANT THAN PRL IN HUMAN
TESTIS
ESTRADIOL (E2)
DEVELOPING FOLLICLE
TESTOSTERONE

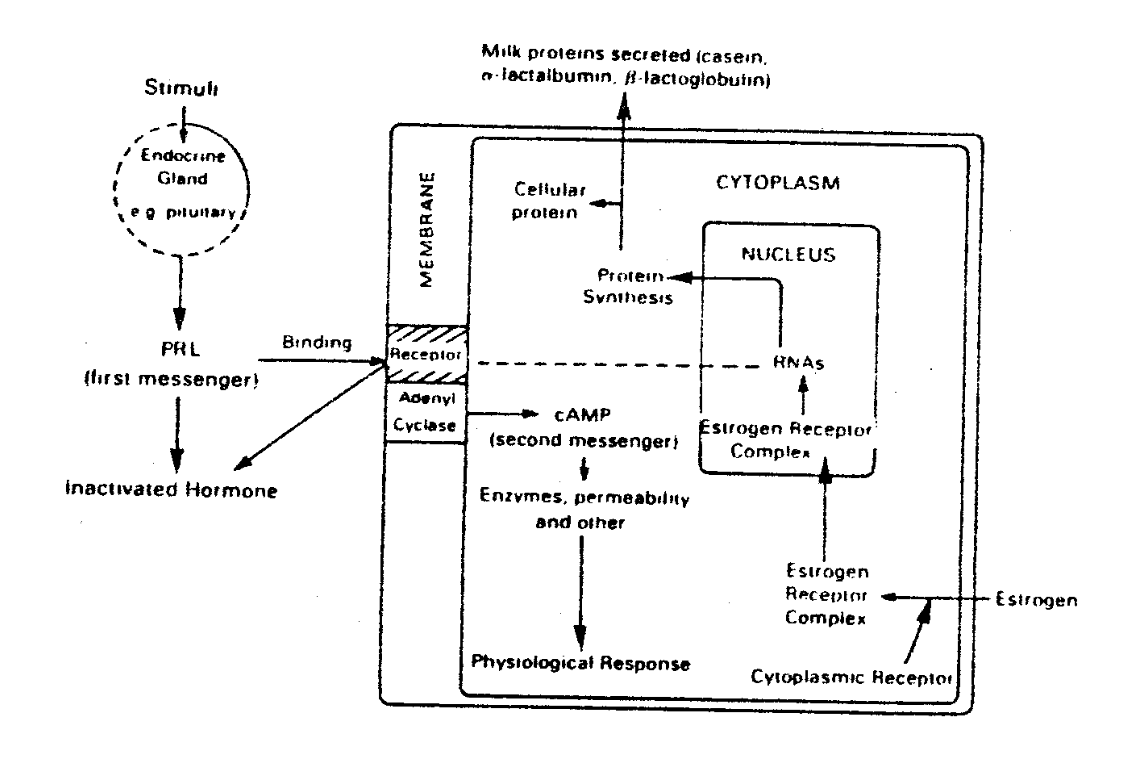
التنظيم الهرموني لإفراز اللبن

Hormonal Regulation of Lactation

التأثيرات علي بروتينات اللبن Effects on Milk Proteins :

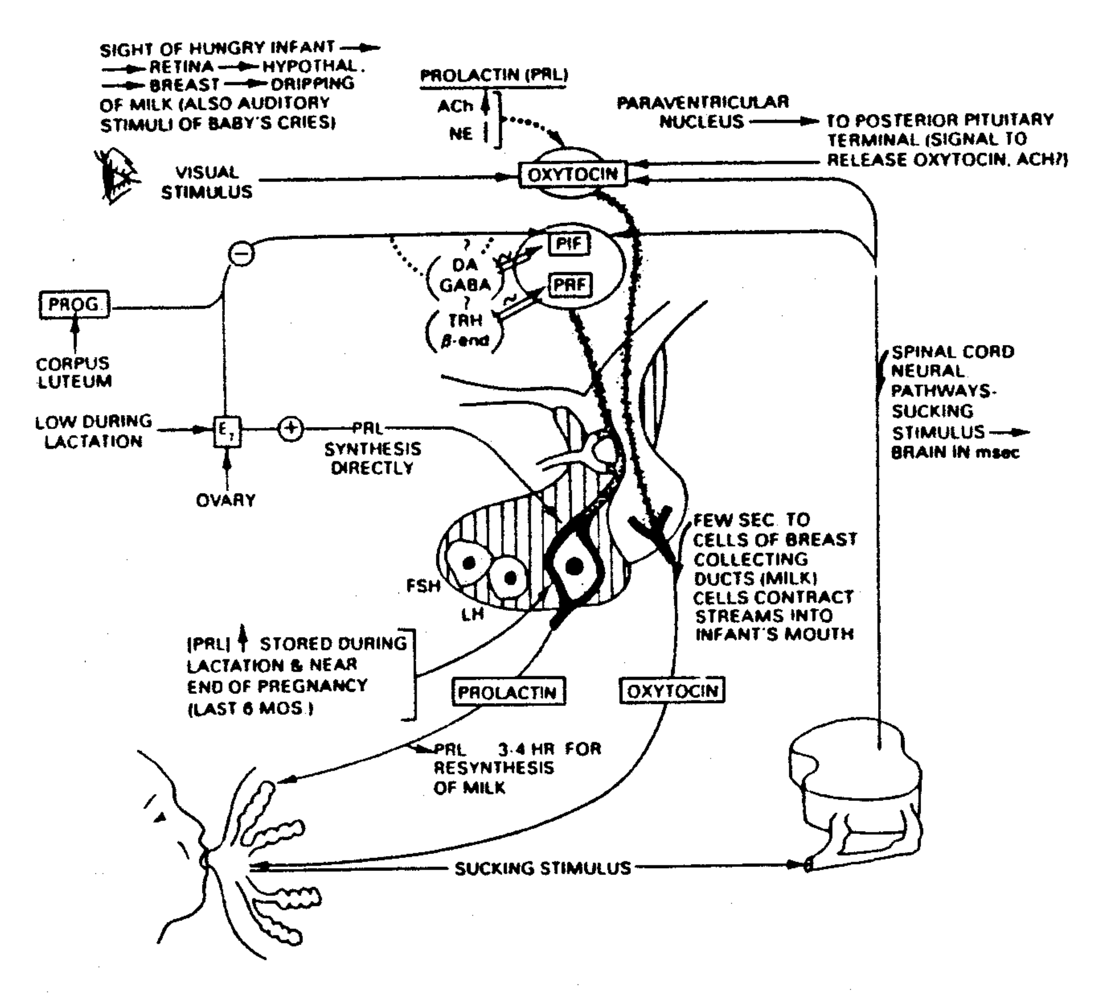
يسود الإعتقاد ـ بصفة عامة ـ علي إحتواء جدر خلايا الثدي المكونة لبروتينات اللبن علي مستقبلات خاصة لهرمون البرولاكتين . إلا أنه لم يمكن حتي الآن إثبات وجود تأثير تنبيهي للبرولاكتين علي إنزيم الأدينايل سيكلاز (Adenyl cylases) . إلا أنه ثبت حدوث تنشيط لنواة الخلية الثدية الإفرازية يودي إلي زيادة معدل تكوين الأحماض النووية (mRNAs) الخاصة بتكوين بروتينات اللبن والتي تشمل الكازين وألفا لاكت ألبيومين (α - Lactalbumin) والبيتا لاكتوجلوبيولين (β - Lactoglobulin)

والشكل التالي يمثل النموذج المقترح لتأثيرات البرولاكتين والإستروجين علي تكوينات بروتينات اللبن في الخلايا الثدية الإفرازية .



تأثير الرضاعة علي معدل إفراز البرولاكتين :

يمكن تلخيص التنظيم الهرموني العصبي للرضاعة وإدرار اللبن بالرسم التالي :



وفي هذا الشكل يتبين إفراز البرولاكتين من خلايا الـ (Mammotrope) الموجـودة في النخامية الغدية نتيجة لإفتراض إفراز زوج من العوامل من الهيبوثالاماس :

الأول عامل إفـراز الـبرولاكتين(PRF) Prolactin Releasing Factor والـذي قـد يكون مشابها لهرمون إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TRH) حيـث يسـبب الـ (TRH) إفـراز البرولاكتين من خلايا الـ (Mammotrope) الموجودة في النخامية الغدية .

والثاني عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) والذي يرتبط بالدوبامين Dopamin (DA) أو قد يكون مطابقا له حيث يقوم بتثبيط إفراز البرولاكتين .

بالإضافة إلي وجود بعض الهرمونات الأخري التي تؤثر أو تحور من معدل إفراز البرولاكتين إما عن طريق تحوير تأثير عامل إفرازه من الهيبوثالاماس أو عن طريق تأثيرها المباشر علي النخامية الغدية . فيعمل البروجستيرون والإستروجين علي تثبيط الدوبامين (عامل تثبيط البرولاكتين) وبالتالي يزيد معدل إفراز البرولاكتين . ويؤثر الإستراديول مباشرة علي خلايا الـ Mammotrope لإحداث إفراز البرولاكتين . ويفرز البيتا إندروفين (β - endorphin) في حالات الإجهاد عن طريق هرمون الـ (β - LPH) في خلايا الـ Corticotrope في النخامية الغدية والذي يعمل علي إفراز البرولاكتين من الـ Mammotrope . أما الكورتيزول (هرمون الإجهاد) فيؤثر عكسيا علي الـ Mammotrope لتثبيط إفراز البرولاكتين .

وتسيطر الإشارات الصادرة من النبضات العصبية الناتجة من الرضاعة حيث تنتقل عن طريق العمود الفقري لتصل إلي المخ في فترة من الزمن تمثل المللي دقيقة (millisecond) إذا حاز التعبير حيث يسبب إفراز سريع لعامل إفراز البرولاكتين (PRF) أو الـ (TRH) والذي يؤثر بدوره علي خلايا الـ Mammotrope لإفراز البرولاكتين . ويمكن إحداث ذلك عن طريق الخلايا العصبية المفرزة للسيراتونين (Seratonergic neurons) أو تنبيه الخلايا العصبية المفرزة للبيتاإندورفين (β-Endorphinergic neurons) والتي يمكن لها أيضا من إحداث إفراز للبرولاكتين .

كما يمثل الشكل السابق أهم التأثيرات التنبيهية للرضاعة . حيث تعمل الرضاعة علي زيادة معدل إفراز البرولاكتين في الدورة الدموية في أقل من دقائق معدودة ويسمي هذه الفترة بمرحلة الإفراغ النخامي للبرولاكتين (Pituitary deplition stage) وتتوقف كمية المفرز من البرولاكتين في هذه الفترة علي طول مدة الرضاعة السابقة . يفرز البرولاكتين في الدورة

الدموية بعد فترة التحضير بمعدل ثابت دقيقة بدقيقة غيرمتأثرة بطـول فترة الرضـــاعة السابقة ويستمر هذا المعدل الإفرازي ثابتا حتي تنتهي كمية البرولاكتين في النخاميـة الغديـة . ويعمـل عامل تثبيط البرولاكتين (PIF) - والذي يزداد إفرازه ما بـين الرضعـات ــ علـي تثبيـط إفـراز البرولاكتين في أثناء فترات توقف الرضاعة .

هذا ويعمل البروموكريبتين Bromocryptin أو الـ 2 brome - α - ergocryptine (وهو مركب دوائي)كعامل مثبط للبرولاكتين يستخدم في الأوساط الطبية العلاجية والبحثية ويقلل هذا المستحضر من معدل تخليق هرمون البرولاكتين بالإضافـة إلي زيـادة معـدل تحلله . وفيما يلي التركيب الكيميائي البنائي للبروموكربتين :

O H
C — N — peptide
N
H — N — C — Br

ويستعمل هذا المستحضر أيضا لإيقاف إنتـاج اللـبن أثنـاء الفطـام . كمـا يمنـع هـذا المستحضر تطور مرض إلتهاب الضرع والإلتهابات الناتجة عن الإصابات الميكروبيـة للضـرع . كما يستخدم هذا المستحضر تجريبيا لمعرفة إمكانية إيقاف النموات السرطانية في الضرع والـتي تتسبب من زيادة معدل إفراز البرولاكتين . ولقـد قـام المؤلـف بـإجراء تجـارب علـي إمكانيـة إستخدام هذا العقار لكسر فترات الراحة بين دورات الشبق وعلاج التفويت في الأغنام وثبـت نجاح هذا العقار في هذا الصدد .

هرمونات الكلية

Hormones of the Kidney

مقدمـــــــة :

تلعب الكلي دورا ضروريا لحفظ حياة الكائنات الراقية ليس مـن حيـث أهميتهـا في حفظ درجة ثبات العديد من مكونـات السـائل البيـن الخلـوي والتخلـص مـن نواتـج التمثيـل الغذائي النيتروجينية الضارة فحسب بل من حيث كونها عضو أو غدة صماء أيضـا . فـالكلي من الوجهة الهرمونية مصدرا لتكوين الرنين (renin) - وهـو إنزيـم ذو نشـاط محلـل للـبروتين (Proteilytic enzyme) يؤثر علي بروتين البلازما (α_2 - globulin) لإنتاج موسعات شريانية هرمونية (Hormonal angiotensins) والتي تؤثر بدورها علـي قشـرة غـدة فـوق الكليـة لتنبيـه تخليق وإفراز الألدوستيرون - بالإضافة إلي الهرمونات التالية :

١) Erythropoietin وهـو هرمـــون ببتيـــدي لازم لتكويـــن كـــرات الـــدم الحمــــراء (Erythropoiesis) في نخاع العظام .

٢) 1,25,dihydroxy - vitamin D_3 وهي الصورة الهرمونية النشطة لفيتامين (D) اللازمـة لحفظ الثبات الذاتي للكالسيوم في الجسم .

٣) Kallikreins وهي مجموعــة من إنزيــمات البروتياز سيرين (Serine proteases) ذات التركيب الكيميائي ($CH_2OHCHNH_2COOH$) والتي تعمل علي بروتينات الدم لتكــون الـ (Bradykinin) وهو موسع فعال للأوعية الدموية (Potent Vasodilator) .

وتعمـل الكلـي ـ بالإضافـة إلي ذلـك ـ كعضـو مسـتهدف للعديـد مـن التأثـيرات الهرمونية . والجدول التالي يلخص النواحي الهرمونية للكلي سواء كغـدة صمـاء مفـرزة لبعـض الهرمونات أو كعضو مستهدف لبعض الهرمونات الأخري .

هرمون الكلي	الأعضاء الأساسية المستهدفة	تأثيراتها
Erythropoietin	نخاع العضام	تنبيه تكوين الكرات الحمراء
1,25-dihydroxyvitamintinD_3	الأمعاء ـ العظام ـ الكلي	حفظ الثبات الذاتي للكالسيوم
إنزيم الرينين (Renin)	الدم لتنظيم تكوين الموسعات الشريانية الهرمونية Angiotensin	تنظيم إنتاج الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية .
. Prekallikreins	بروتين α 2 globulin في السيرم	إنتاج الكينينات (Kinins) مثل Pradykinin وهي موسعات فعالة للشرايين.
البروستاجلاندينات	الكلي	جهاز مجاورات للكبيبات الكلوية Juxtaglomerular

* الرينين يعتبر إنزيم من الناحية التكنيكية ولا يعتبر هرمون من الوجهة الكلاسيكية أو من حيث التعريف الحديث للهرمون .

أما الهرمونات التي تؤثر علي الكلي فهي :

١) الألدوستيرون (Aldosterone) ٢) 1,25,dihydroxy - vitamin D_3

٣) عامل الـ Atrial natriuretic factor (ANF) or Atriopeptin

٤) الفازوبرسين (Vasopressin) ٥) البروستاجلاندينات(Prostaglandins)

٦) الكورتيزول (Cortisol) ٧) الثيروكسين (Thyroxin)

٨) الإنسيولين (Insulin)　　　　٩) الجلوكاجون (Glucagon)

١٠) الكاتيكولامينات (Catecholamins) وتشمل الإبينفرين والنورإبينفرين

ولقد عرف J. Peters عام ١٨٣٥ الوظيفة الفسيولوجية للكليأنها تعمل كأحد الحراس النهائيين (ultimate guardians) لمكونات البيئة الداخلية . ومن هذه الوجهة تشغل الكلي مكانا فريدا في سلسلة العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحي في كونها تعمل كعضو نهائي أو أخير للتعريف بمستوي الماء والمكونات الإلكتروليتية بالإضافة إلي العديد من المركبات العضوية ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة في الجسم وحفظ تلك المستويات ثابتة . كما تلعب الكلي ـ بالإضافة إلي ذلك ـ دورا فسيولوجيا هاما للحفاظ علي الإتزان الحامضي القلوي (Acid-base balance) الملائم . لذا فإنه ليس بمستغرب أن تكون الكلي مصدرا لإنتاج العديد من الهرمونات بالإضافة إلي كونها هدفا للعديد من التأثيرات الهرمونية الأخري . ولعل التكوين التشريحي والخلوي للكلي هو الذي يعطي لها القدرة التنظيمية في الجسم علي إنتاج هرموناتها بالإضافة إلي تنظيم الإستجابات البيولوجية للعديد من الهرمونات المؤثرة علي درجة الثبات الذاتي لإلكتروليتات في الجسم .

العلاقات المورفولوجية ـ التشريحية ـ الخلوية ـ الفسيولوجية للكلي :

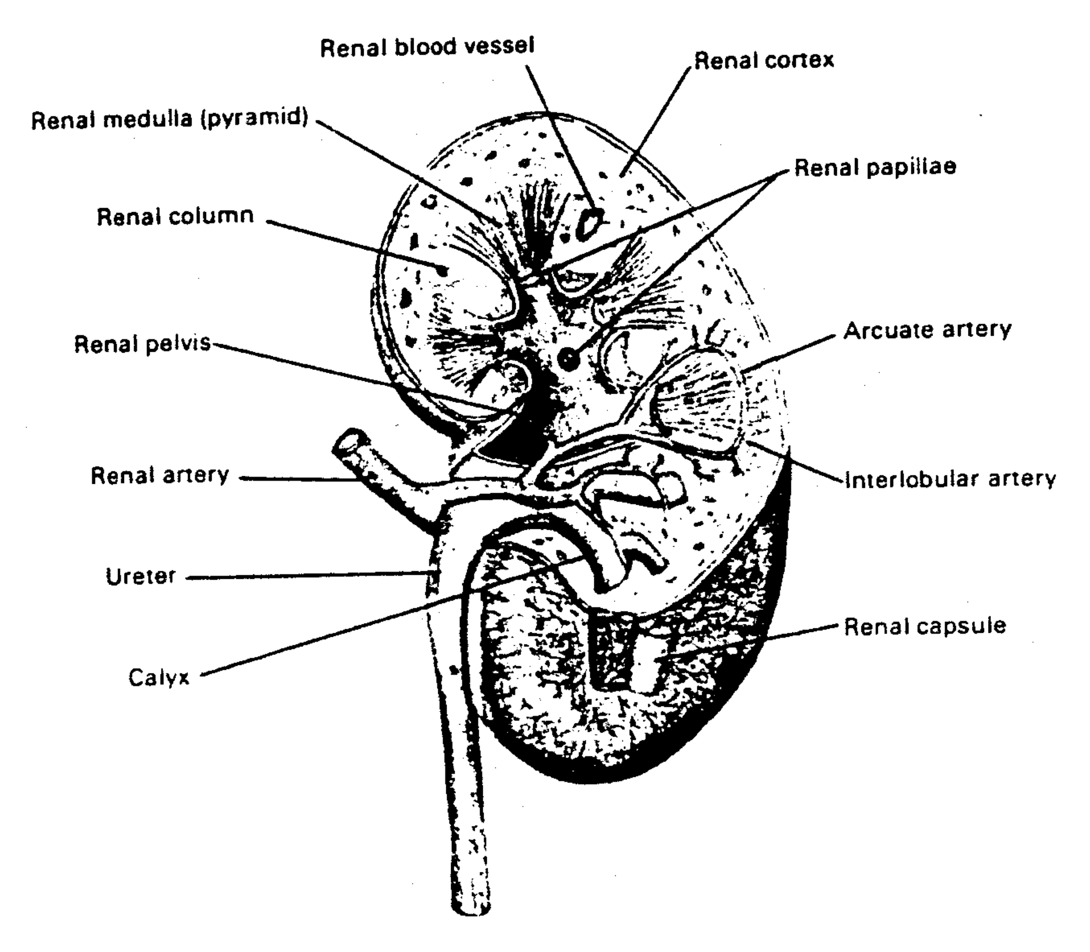
١) التركيب العام Gross structure :

تقع الكليتان ـ داخل غلاف ليفي ـ داخل التجويف البطني متخذة شكل حبة الفاصوليا . وتوجد تجويف أو نقرة (hilus) عند الجزء الوسطي من الحافة المحدبة للكلي تحتوي علي كل الأوعية الدموية والأعصاب الخاصة بالكلية بالإضافة إلي الحالب .

ويوضح الشكل التالي قطاعا عرضيا في كلية الإنسان حيث يوجد ثلاثة مناطق هي :

١) حوض الكلية (Renal Pelvis)　　　　٢) قشرة الكلية (Renal Cortex)

٣) نخاع الكلية (Renal Medulla)

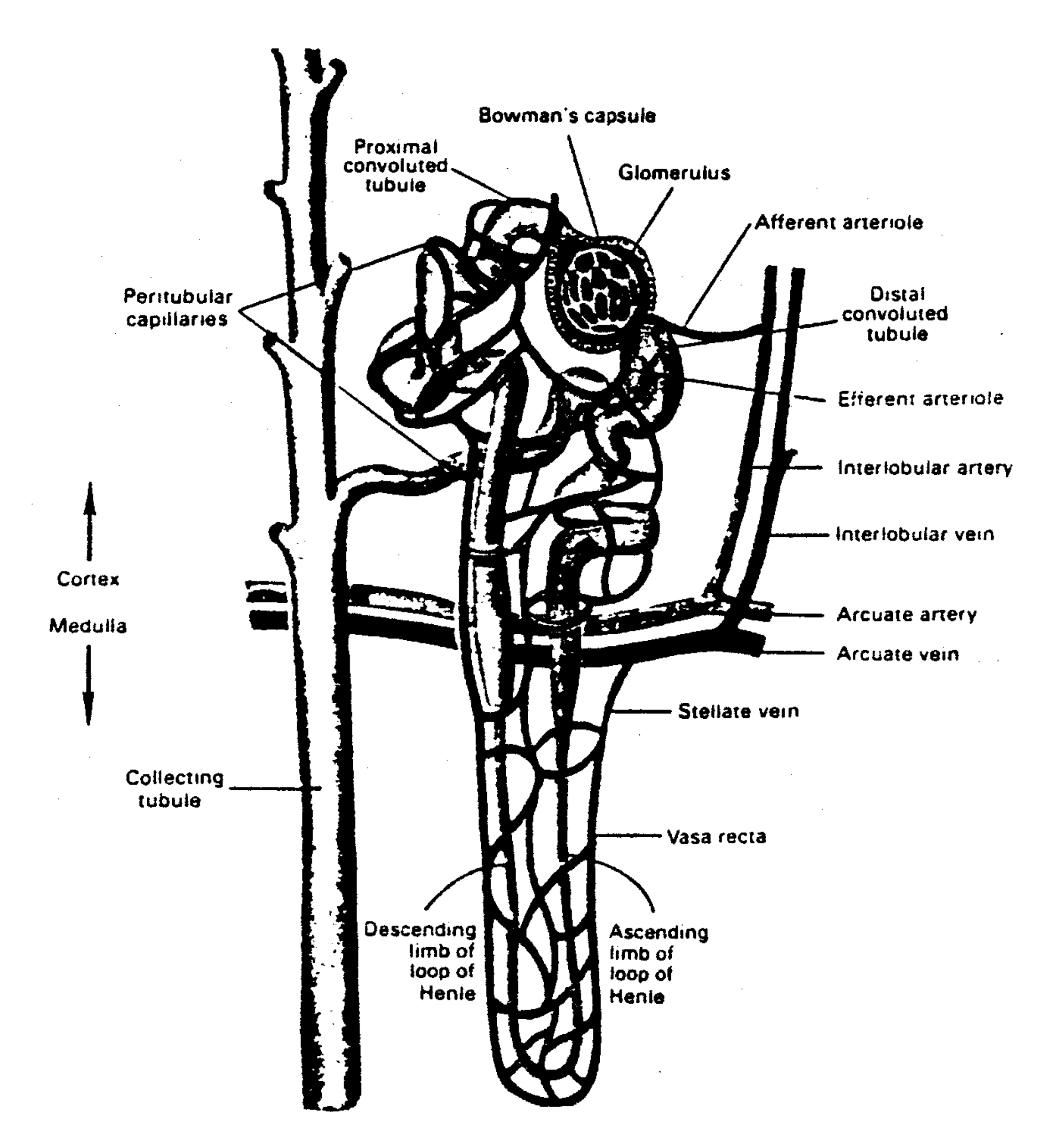


ويتجمع البول من جميع مناطق الكلية في حوض الكلية الذي يتصل بالنهايـة العلويـة للحالب . أما نخاع الكلية فيكون الجزء الداخلي من الكلية ويتكـون مـن كتـل كلويـة هرميـة تسمي (بالـ pyramids) . أما قشرة الكلية فهي الجزء الخارجي منها .

التركيب الميكروسكوبي Microscopic structure :

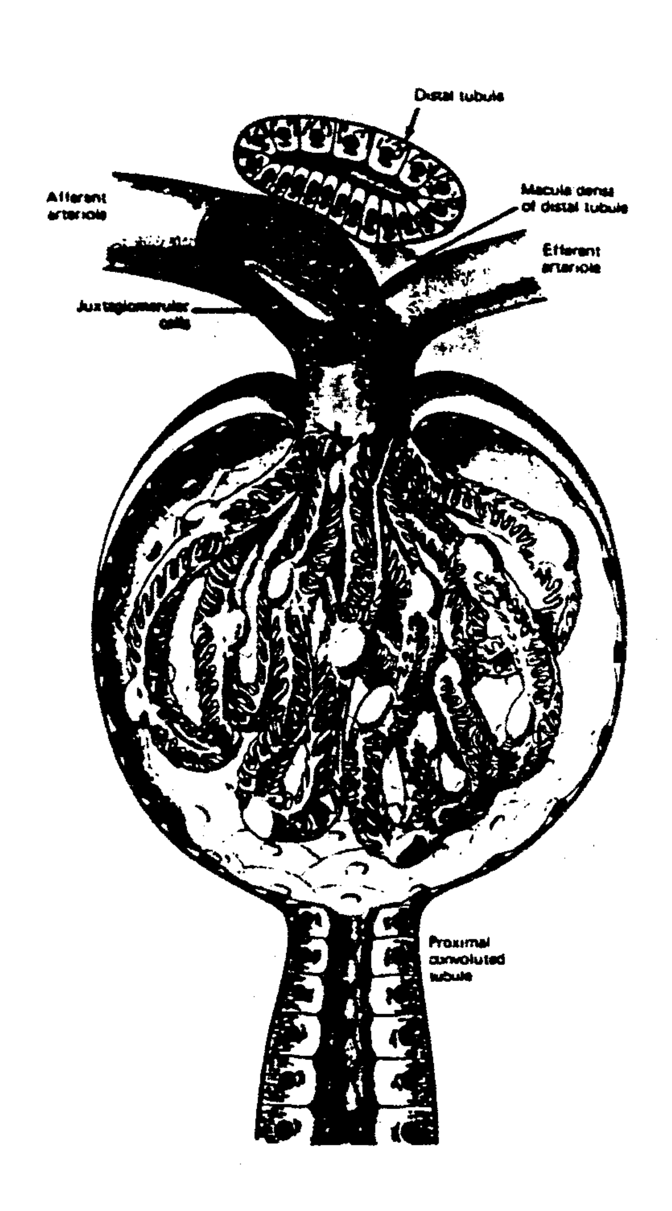
يعتبر النفرون (Nephron) الوحدة الوظيفيـة الأساسـية في الكليـة . وهـي الوحـدة التشريحية المسئولة عن تكوين البول كنتيجة لترشيحه مـن الـدم ومـا يستتبع ذلـك مـن إعـادة الإمتصاص والإفراز الإختياري لمكونات البول الراشح وتكوين البول علي صورته النهائية .

ويصور الشكل التالي رسما تخطيطيا للوحدة البوليـة (النفـرون Nephron) والجهـاز الوعائي الدموي المتصل بها :



وتتكون كل وحدة بولية من أنيبيات كلوية (Renal tubule) توجد أساسا في نخاع الكلية والكرية الكلوية (Renal corpuscle) والتي تقع في قشرة الكلية وتتكون من الكبيبة (glomerulus) محاطة بمحفظة (capsule) تعرف بمحفظة بومان (Bowman's capsule) . والشكل التالي يمثل قطاعا عرضيا في الكرية الكلوية . ويبين الجزء العلوي منها الوعائين الوارد (afferent) والصادر (efferent) والبقعة الكثيفة (macula densa) . ويلاحظ في الشكل

خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) الموجودة علي جدار الوعاء الوارد وتعطي الخلايا القدمية (Podocytes) الأوعية الدموية في الكرية الكلوية والتي تقع أنويتها علـي سطح الخلية . ويمكن مشاهدة زوائد هذه الخلايا .لاحظ خلايا الطبقة الجدارية لمحفظة بومان .
ويبين الجزء السفلي من الرسم الأنيبيبة الملتفة القريبة (Proximal convoluted tubule) .



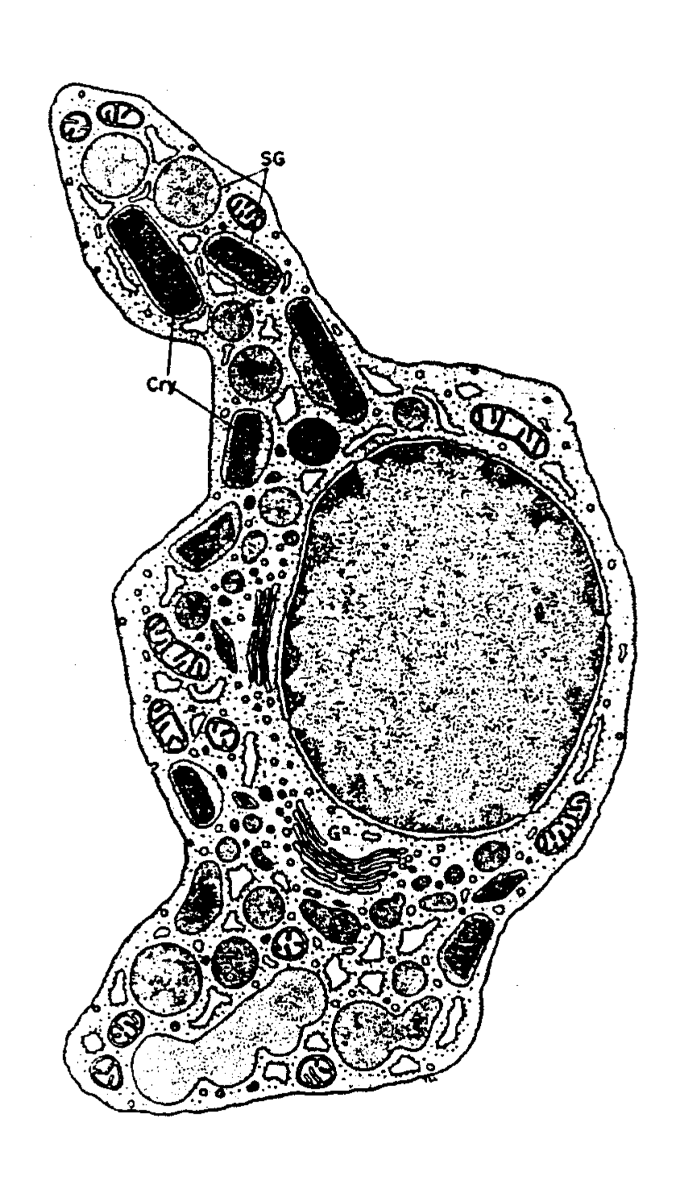
والكرية الكلوية تركيب عالي الكفاءة يحتوي علي مجموعة من الأوعية الدموية تقع بين شريانين ويسمي الوعاء الدموي الذي ينقل الدم إلي الكرية بالوعاء الوارد (afferent arteriole) وينقسم إلي ٤٠ : ٦٠ عروة أو أنشوطة (Loop) وعائية تتحد بدورها مرة أخري مكونة طريق خارج للدم يعرف بالوعاء الصادر (efferent arteriole) . يتفرع الوعاء الصادر مكونا شبكة من الأوعية تحيط بالأنيبية الكلوية . ويرتبط بخلايا الوعاء الصادر عنقود من الخلايا يعرف بإسم خلايا بجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) ويرمز لها إختصارا بإسم (JG cells) وتعتبر تلك الخلايا مصدر إنتاج إنزيم الرينين .

وتكون محفظة بومان (Bowman's capsule) بداية الأنيبية الكلوية . ويوجد في هذه المحفظة خلايا متخصصة تعرف بالخلايا القدمية (Podocytes) تكون ثقوب بأبعاد حزيئية تمكنها من تحجيم أو منع مرور المركبات ذات الجزيئات الكبيرة من الدم إلي الكرية الكلوية وبالتالي لا تنفذ إلا المركبات ذات الجزيئات الصغيرة أثناء عملية الترشيح .

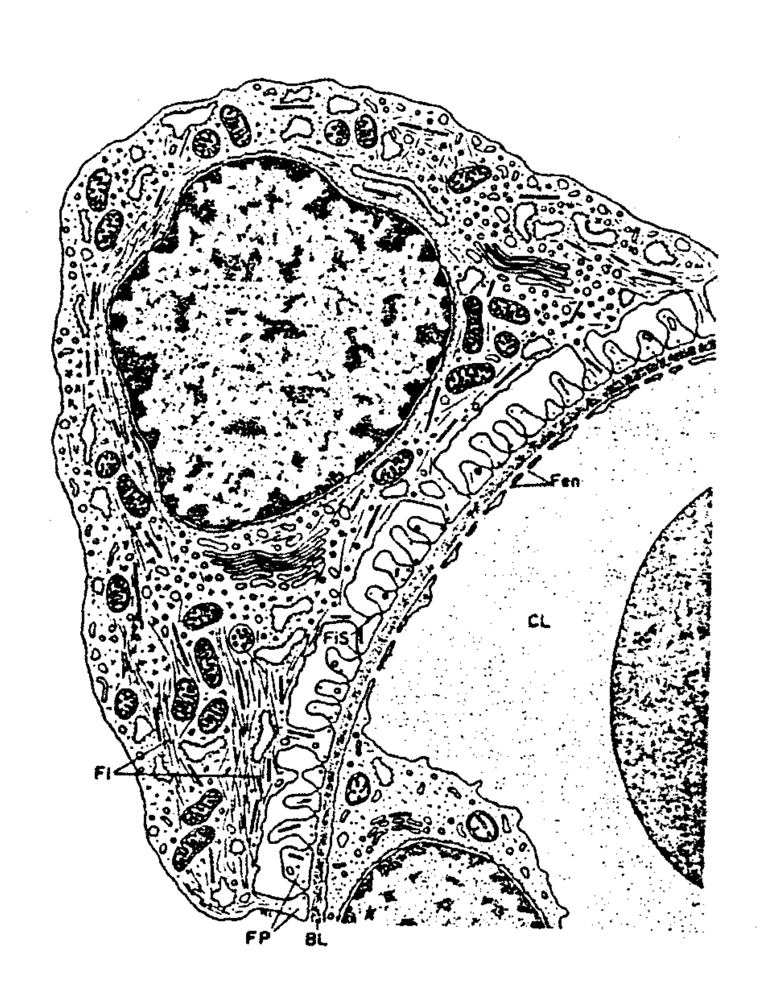
وتتكون الأنيبية الكلوية من الجزء الملتف القريب Proximal convoluted tubule والجزء القاعدي distal tubule وإنحناء هنلي Loop of henle . بالإضافة إلي التفرغات الوعائية التي تلتف حولها . ويتصل الجزء القاعدي لكل أنيبية كلوية بالوعاء الوارد لكريتها وتسمي نقطة الإتصال بينها وبين كريتها بالبقعة الكثيفة Macula densa والتي تتداخل مع خلايا بجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) . وعليه فيسمح هذا التخصص التشريحي بحدوث الإتصال الفسيولوجي التمثيلي الهرموني بين الأنيبية البعيدة المحتوية علي البول الخارج والشريان الوارد المحتوي علي الدم الداخل إلي الكرية الكلوية لترشيحه .

وتصب الأنيبية الملتفة البعيدة في فرع من القنوات المجمعة Collecting ducts والتي تصب بدورها في القناة المجمعة الرئيسية المتصلة بشبكة الحلمات الكلوية Renal papillae التي تمر خلال الأهرامات الكلوية إلي حوض الكلي .

ويمثل الشكل التالي خلية مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) التي تقع عند مصب الوعاء الوارد قبل دخوله إلي الكرية الكلوية مباشرة . وتعتبر هذه الخلايا مصدر إفراز إنزيم الرينين . لاحظ أن الخلية غيرمنتظمة الشكل إلي حد كبير وتحتوي علي كريات إفرازية (SG) وتركيبات بللورية داخلية (cry) .



أما الشكل التـالي فيمثـل الخليـة الطلائيـة للكريـة الكلويـة (Glomerular epithelial cell)، والأوعية الشعرية (capillary) . (BL) الصفيحة القاعدية ـ (CL) التجويف الشعري ـ (Fen) الثغور أو الفتحات ـ (FP) الزوائد القدمية الثانوية أو الـ Pedicals ـ (FL) الأسـواط. ويرشيح السائل القادم من أوعية الكرية الكلوية خلال المسافة المحيطة بمحفظة بومان لـذا يجب أن يمر هذا السائل خلال فتحات الترشيح المحصورة بين الزوائد القدمية لخلايا الـ Podocytes .



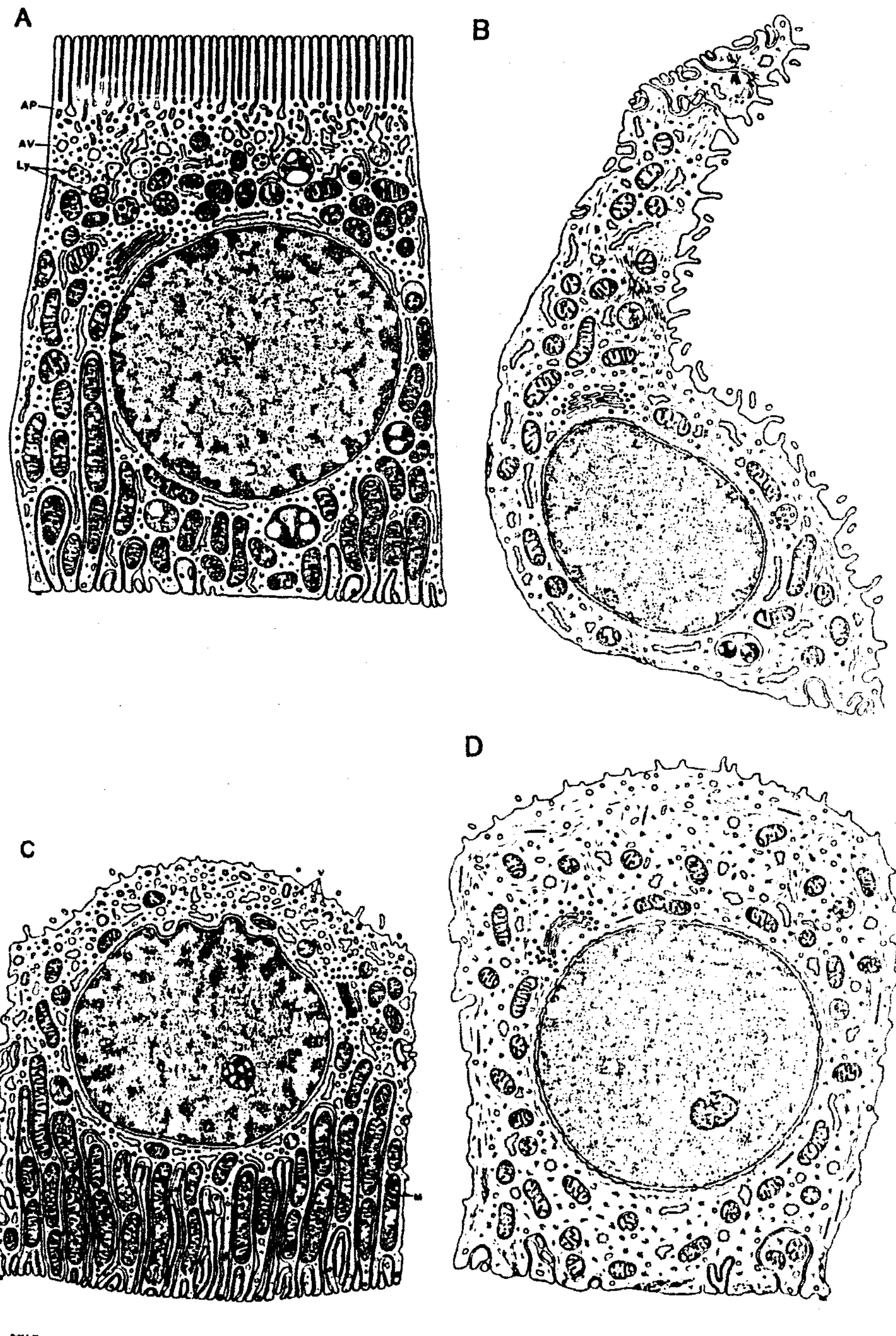
وفيما يلي نورد أشكالا توضح مقارنة بين تركيب خلايا الأجزاء المختلفة من الأنيبيبة الكلوية وخلية القناة الجامعة .

(A) خلية طلائية للأنيبية الملتفة القريبة (proximal tubule epithelial cell) والتي يحتوي سطحها القمي علي حلمات دقيقة (microvilli) ويمتلئ سيتوبلازمها بالميتوكوندريا المستطيلة . وتحتوي الخلية علي ثقوب قمية (Apical Pits ((AP) وفراغات قمية (AV) أي Apical Vesicles وليزوسومات (Ly) .

(B) خلية طلائية لإنحناء هنلي (Epithelial cell of loop of Hemle) لاحظ العدد الغير كثيف من الحلمات الدقيقة التي تختلف في الطول والواقعة علي حافة سطح الخلية .

(C) خلية طلائية للأنيبية الملتفة البعيدة (Distal tubule epithelial cell) لاحظ تعدد الحواف والأعداد الكبيرة من الميتوكوندريا المستطيلة (M) ووجود فراغات (V) . وقد يكون ذلك ضروريا للخلية لإنتاج الطاقة اللازمة للإنتقال الأيوني .

(D) خلية طلائية للقناة الجامعة (Collecting duct epithelial cell) والتي يختلف شكلها بين المكعبي والعمادي .


A
AP
AV
Ly
B
C
D

العمليات الفسيولوجية في الكلية :

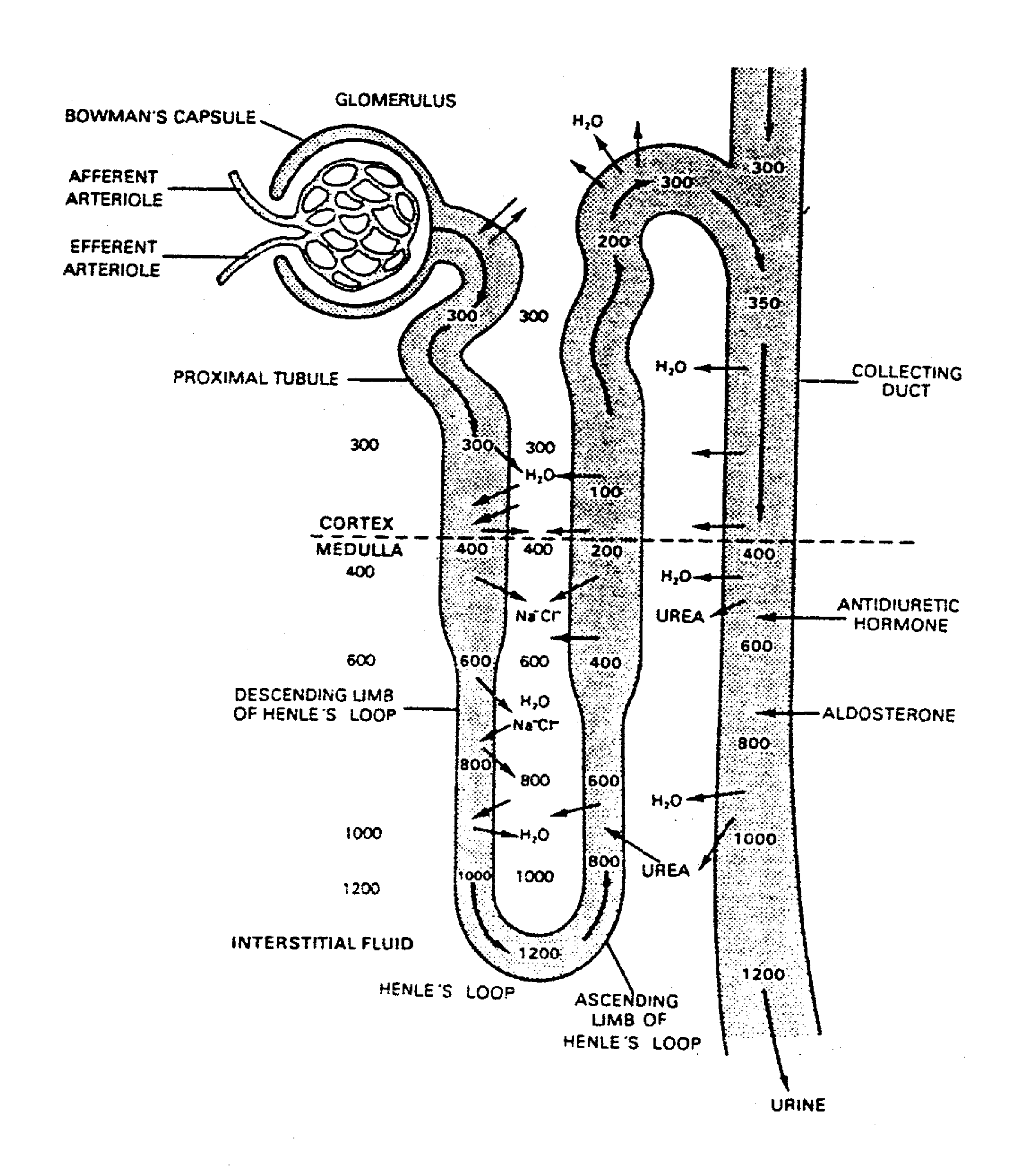
تعتبر الكلية العضو الأساسي المسئول عن تحقيق الثبات الذاتي للعديد من الإلكتروليتات بالإضافة إلي حفظ ماء الجسم . وتؤدي الكلية وظيفتها في إحداث الثبات الذاتي عن طريق :

١) الترشيح الإختياري من الكريات الكلوية والذي ينظمه إرتفاع ضغط الدم فيها .
٢) الإفراز من خلال الأنيبيات الكلوية القريبة .
٣) إعادة الإمتصاص من خلال الأنيبيات الكلوية البعيدة .

وتعمل كل هذه العمليات مجتمعة علي تنظيم تركيز نواتج التمثيل الغذائي - الضغط الأسموزي - والتركيب الأيوني - وحجم سوائل الجسم المختلفة والتي يطلق عليها البيئة الداخلية (internal environment) للكائن الحي .

•يمثل الشكل التالي رسما تخطيطيا للتركيب الحقيقي للوحدة البولية المعروفة بالنيفرون (nephron) موضحا علي أجزائها المختلفة أماكن إعادة إمتصاص مختلف الأيونات.

ويعتبر ما يسمي بالتوزيع عكس الإتجاه أو الـ Countercurrent distribution الوسيلة لتحقيق الثبات الذاتي الداخلي . وتحدث هذه العملية نتيجة التكوين التشريحي المميز للوحدات الكلوية والذي يدعمه عمليات الإنتشار السلبي (passive diffusion) وإعادة الإمتصاص من الأنيبيات الكلوية ثم الإفراز من خلال تلك الأنيبيات . وتتم عمليتي إعادة الإمتصاص والإفرازعن طريق الإعتماد علي الطاقة المتاحة في الكلي والتي تساعد علي حدوث الإنتقال النشط أو الفعال (active transport) لمختلف المواد في الإتجاهات المطلوبة. ويتكون البول - نتيجة لفعل كل هذه العوامل مجتمعة - محتويا علي مختلف المواد الغير مرغوب فيها سواء أكانت أيونية أو عضوية أو نيتروجينية. وتعيد الأنيبيات الكلوية إمتصاص بعض المواد المرغوبة من البول المترشح من الكريات الكلوية إلي تيار الدم .



شكل تخطيطي للوحدة البولية (النفرون) مبينا عليه عمليات إنتقال الأيونات بين البول المترشح داخل الأجزاء المختلفة للنفرون والدم . وتبين الأرقام التدرج في الضغط الإسموزي .

الثبات الذاتي لسوائل الجسم والإلكتروليتات وضغط الدم :

Homeostasis of fluid, electrolytes and blood pressure :

يتطلب الثبات الذاتي لحجم وضغط الدم ومختلف الإلكتروليتات تكامل التأثير بين كل من :

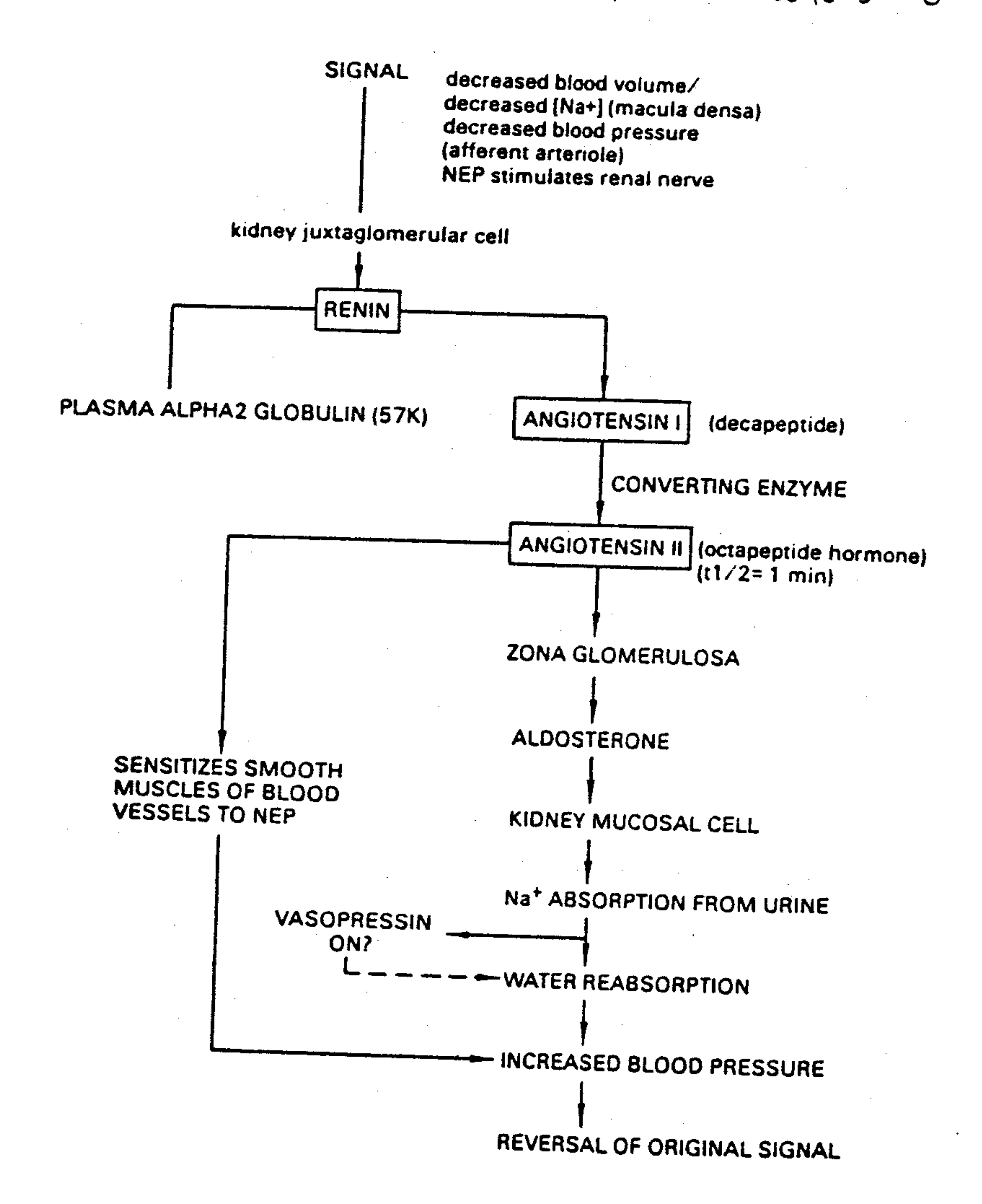
١) نظام الرينين ـ انجيوتنسين ـ الدوستيرون Renin - angiotensin - aldosteron system

٢) الجهاز السمبثاوي Adrenergic nervous system .

٣) Vasopressin and atrial nutriuretic factor (ANF) or atriopeptin .

ولتلك العوامل الهرمونية القدرة علي تنظيم وحفظ التأثيرات الفسيولوجية الهامة للكلي . وتنظم حجم سوائل الجسم الخارجية Extracellular fluid (ECF) بواسطة تنظيم تركيز الصوديوم في السوائل خارج الخلايا . ويتم تحديد تركيز أيونات الصوديوم عن طريق تنظيم مقدار المفرز من تلك الأيونات في البول . ويعتبر الألدوستيرون العامل الأساسي الذي لا غني عنه الذي ينظم إفراز الصوديوم في البول . بالإضافة إلي معدل الترشيح من الكريات الكلوية . ويزيد معدل ترشيح أيونات الصوديوم في الكريات البولية بطريقة ملحوظة بواسطة تأثيرات الـ atriopeptin فيزيد إستخلاص صوديوم الدم . ويؤثر الـ atriopeptin علي العضلات الملساء الموجودة علي جدار الشرايين الكبيرة فيعمل علي إرتخائها (relaxation) وبالتالي خفض ضغط الدم . ويؤثر الألدوستيرون علي تنبيه إمتصاص أيونات الصوديوم مباشرة من الأنيبيات الكلوية وبالتالي يؤدي إلي زيادة حجم السائل خارج الخلايا . ويتم تنظيم معدل إفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية بواسطة تأثير نظام الرينين ـ أنجيوتنسين (renin-angiotensin system) . ويعتبر إستئصال غدة فوق الكلية من الجانبين (كلية) مميتا نتيجة لغياب الألدوستيرون مما يؤدي إلي زيادة الفقد الصوديوم في البول وبالتالي زيادة تركيز البوتاسيوم في السوائل خارج الخلية مع زيادة فقد الماء من كل سوائل الجسم خارج أو داخل الخلية . وتؤدي زيادة كل هذه العمليات إلي الموت .

ويلخص الشكل التالي دور نظام الرينين - أنجيوتنسين (renin-angiotensin system) في تحديد معدلات تخليق وإفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية وتأثيره علي الكلية لتنبيع إعادة إمتصاص الصوديوم وزيادة ضغط الدم .



ويزيد معدل إفراز إنزيم الرينين من خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular cells) كنتيجة لنقص حجم الأوعية الدموية الداخلية والذي يتم التعرف عليه بواسطة مستقبلان الضغط (baroreceptors) الموجودة علي الأذين الأيمن للقلب والأوردة الكبيرة بالقرب من القلب . ترسل مستقبلات الضغط إشارات أو نبضات عصبية إلي المخ تتكامل مع النبضات الواصلة من مستقبلات الإسموزية (osmoreceptors) الموجودة في الهيبوثالاماس . ويؤدي ذلك إلي تنبيه إشارات عصبية ترسل إلي النخامية العصبية فتفرز هرمون الفازوبرسين وإلي الكلية لتفرز إنزيم الرينين . يحول الرينين بروتين البلازما (α2 - globulin) إلي انجيوتنسين II (angiotensin II) . يعتبر الـ (angiotensin II) عامل منبه أساسي للمنطقة التكويرية (zona glomerulose) في قشرة غدة فوق الكلية لتنبيه إفراز الألدوستيرون والذي يعمل علي إنتاج الإنزيمات الضرورية لإعادة إمتصاص الصوديوم من الأنيبيبات الكلوية .

هرمونات وإنزيمات الكلية : تركيبها الكيميائي وتأثيراتها البيولوجية :

١) الرينين **Renin** :

الرينين عباره عن إنزيم جليكوبروتيني وزنه الجزيئي ٤٢٠٠٠ أمكن عزله من كلية الفأر وغدده التحت فكية . ويمكن تخليق الرينين في صورته القبل طليعية (prepro form) والذي يحتوي علي ٤٠٦ حمضا أمينيا منها ٢٠ حمضا أمينيا في التتابع الـ pre و٤٦ حمضا في تتابع الـ pro و٣٤٧ حمضا أمينيا في الصورة المفرزة للرينين .

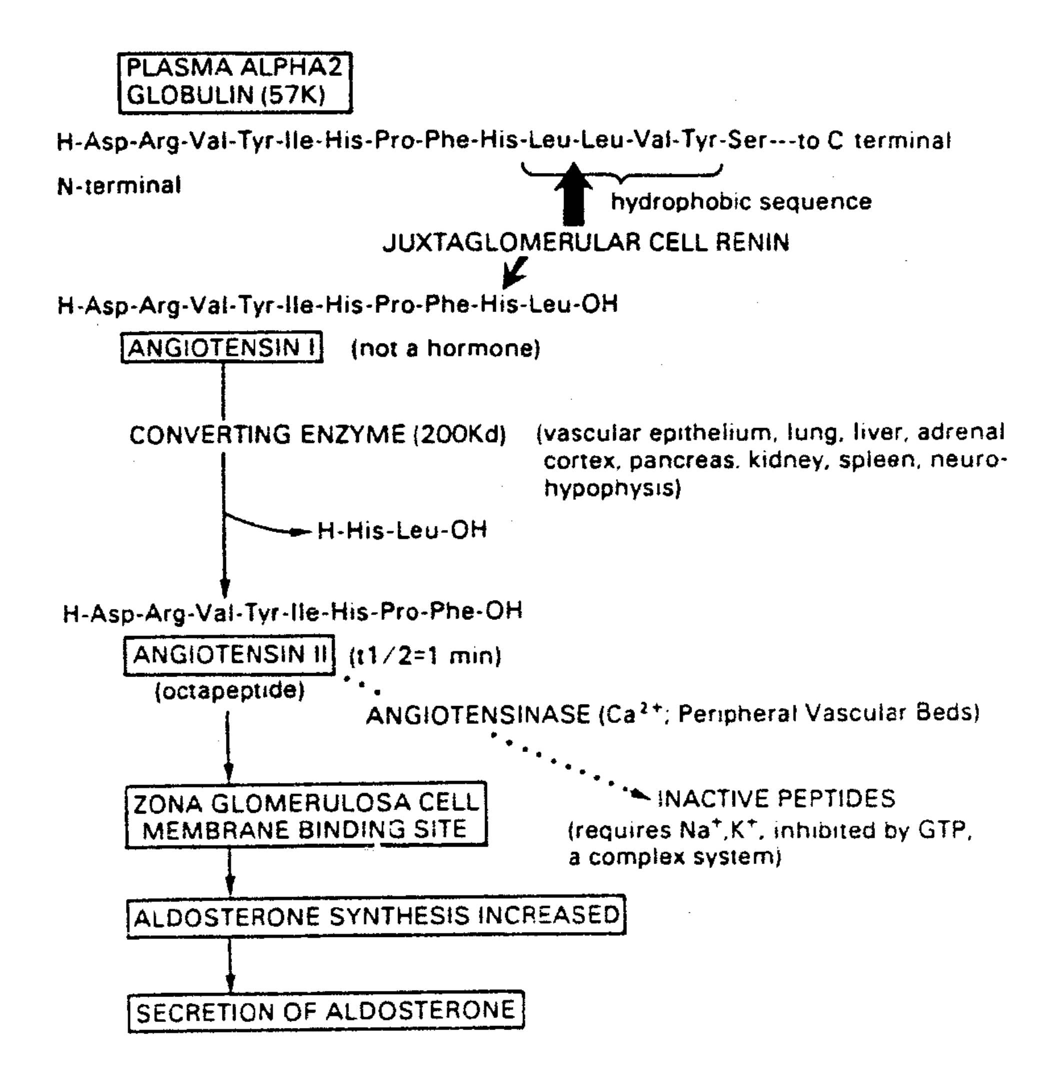
ويلخص الجدول التالي العوامل المؤثرة علي تنبيه أو تثبيط معدلات إفراز إنزيم الرينين

عوامل التنبيه	عوامل التثبيط
إنخفاض ضغط الدم الأذيني الكلوي	زيادة ضغط الدم الأذيني الكلوي
إنخفاض حجم السوائل خارج الخلايا	زيادة حجم السوائل خارج الخلايا
الكاتيكولامينات التي تشغل مستقبلات الـ β adrenergic receptors .	الكاتيكولامينات التي تشغل مستقبلات الـ α2 adrenergic receptors .
إنخفاض تركيز أيونات الصوديوم	زيادة تركيز أيونات الصوديوم .
إنخفاض تركيز أيونات البوتاسيوم	زيادة تركيز أيونات البوتاسيوم .

٢) الأنجيوتنسين I و II Angiotensins (I) and (II) :

يعتبر بروتين البلازما المعروف بإسم الـ (α2 - globulin) المادة التي يعمل عليها إنزيم الرينين والتي يطلق عليها إسم الأنجوتنسينوجين Angiotensinogen . والأنجوتنسينوجين عبارة عن جليكوبروتين ذو وزن جزيئي ٧٥٫٠٠٠ يتم تخليقه وإفرازه في تيار الدم بواسطة الكبد . ويزيد معدل تخليق الأنجيوتنسين بواسطة الجلوكوكورتيكويدات والإستروجينات وبعض الحبوب المانعة للحمل .

ويلخص الشكل التالي خطوات تحويل الأنجيوتنسينوجين إلي أنجيوتنسين I وهو عبارة عن ببتيد مكون من ١٠ أحماض أمينية (decapeptide) والأنجيوتنسين II وهو عبارة عن ببتيد مكون من ١٨ حمضا أمينيا (Odapeptide) .



ويحلل الرينين الرابطة (- leu - leu -) الموجودة في الأنجيوتنسينوجين بين الموقعين ١٠ و١١ مكونا ببتيد من عشرة أحماض أمينية يعرف بالأنجيوتنسين I وهو ببتيد ذو نشاط بيولوجي محدود يتحول بعد ذلك إلي أنجيوتنسين II بواسطة الإنزيم المحول (converting enzime) المعروف بإسم الـ (dipeptide - l - carboxypeptidase) الذي يقوم بإزالة الببتيد الثنائي (His - leu) ليكون الهرمون الببتيدي (angiotensin II) المكون من ثمانية أحماض أمينية .

وإنزيم تحويل الأنجيوتنسين (converting enzime) عبارة عن بروتين يحتوي علي الزنك وتنحصر تأثيراته البيولوجية في :

١) تحويل الأنجيوتنسين I إلي II .

٢) إيقاف نشاط الـ bradykinin وهو موسع شرياني فعال .

والطلائية الوعائية في الرئة هي المكان الرئيسي الذي يتم فيه تحويل الأنجيوتنسين I إلي الأنجيوتنسين II والعقار (Captopril) 2-(D-3-mercapto-3-methylpropanoyl)-1- proline مثبط فعال لفعل إنزين التحويل . وقد يسمي إنزيم التحويل أيضا بإنزيم الـ Kininase II لكون تأثيره يتم علي الـ bradykinin . والأنجيوتنسين III هو مركب غير ببتيدي يتكون نتيجة لتأثير إنزيم N-terminal peptidase علي الأنجيوتنسين I .

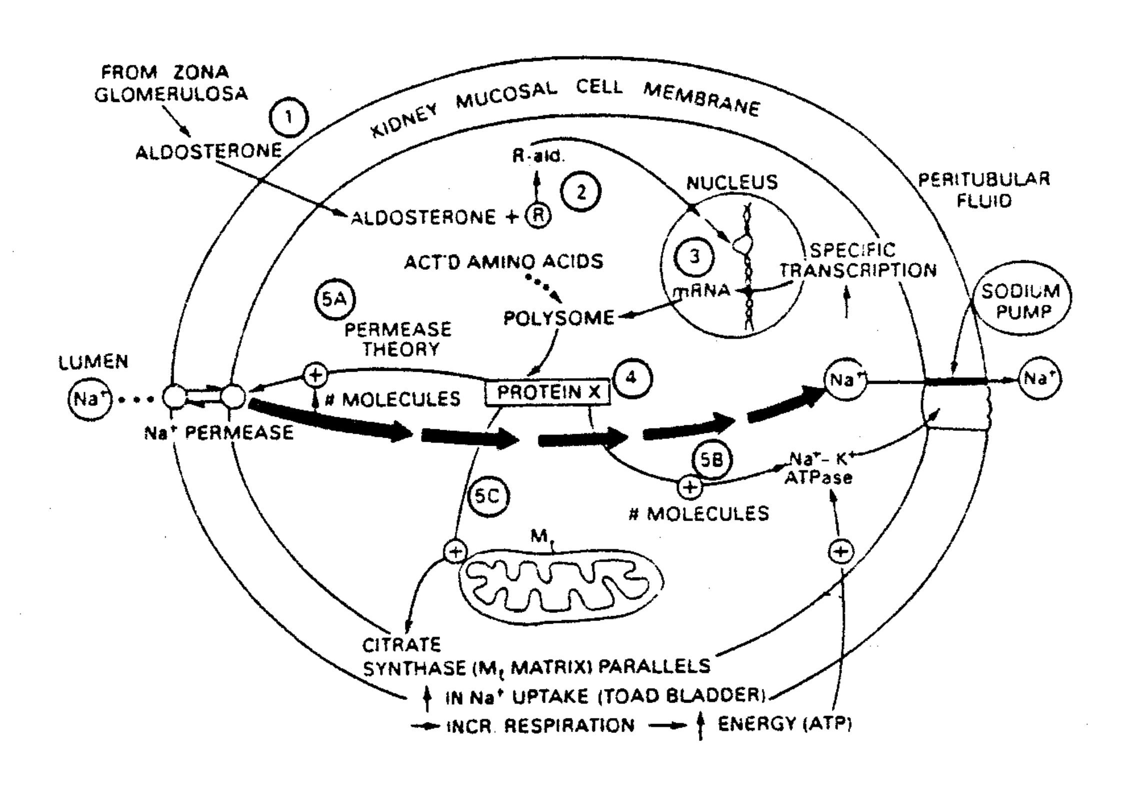
ويلخص الجدول التالي التأثيرات البيولوجية للأنجيوتنسينات angiotensins

الأنجيوتنسين	تأثيراته
١) I I = III >>> I	تنبيه تخليق وإفراز الألدوستيرون من قشره غدة فوق الكلية .
٢) I I > III	رفع ضغط الدم عن طريق إنقباض الأوعية الدموية .
٣) I I	تنبيه إفراز الكاتيكولامينات من نخاع غدة فوق الكلية
٤) I I > III	تنبيه الشعور بالعطش عن طريق الجهاز العصبي المركزي

تأثيرات الألدوستيرون علي إعادة إمتصاص الصوديوم خلال الأنيبات الكلوية :

ينصب تأثير المنيرالوكورتيكويدات بصفة عامة والألدوستيرون بصفة خاصة علي تحقيق الإتزان الإلكتروليتي بصفة أساسية وفي الغدد اللعابية والعرقية والقناة الهضمية أيضا . ويعمل الألدوستيرون علي إعادة إمتصاص جزء من الصوديوم الراشح في البول من خلال الأنيبيات الكلوية المجمعة الموجودة في قشرة الكلية ويستتبع ذلك زيادة إفراز البوتاسيوم

والإيدروجين (علي صورى أمونيا) ويؤثر الجزء مـن الصوديـوم المعـاد إمتصاصـة تحـت تأثـير الألدوستيرون بطريقة فعالة علي إحداث الإتزان الإلكتروليتي . ولا تـزال ميكانيكيـة تأثـيرات الألدوستيرون علي تنبيه إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم من البـول غـير معروفـة حـتي الآن. غير أن نتائج الأبحاث الحديثة وضعت تصورا محتملا لميكانيكيات تأثـير الألدوسـتيرون في هـذا المجال وهو ما يمكن تلخيصة في الشكل التالي :



وفيه يفترض دخول الألدوستيرون إلي الدورة الدموية بعد إفرازه من المنطقة التكويرية (Zona glomerulosa) في قشرة غدة فوق الكلية حيـث يصـل إلي الخلايـا المخاطيـة في الكليـة والـتي يتـم فيهـا تركـيز الألدوسـتيرون لإحتوائهـا علـي مسـتقبلات الألدوسـتيرون الذائبـة في السيتوبلازم حيث يجري في تلك الخلايا التفاعلات التالية :

١) يرتبط الألدوستيرون بدرجة ميل عالية (High affinity) بمستقبلاته السيتوبلازمية السائلة

٢) يتم تنشيط الألدوستيرون المرتبط بمستقبله بتفاعل مشابه للتفاعل الحادث للكورتيزول في خلايا الكبد. ينتقل الألدوستيرون إلي نواة الخلية المخاطية حيث ينبه معدل نسخ أحماض نووية ريبوسومية رسولة (mRNAs) معينة .

٣) ويكون من نتيجة ذلك تخليق بعض الإنزيمات الغير معروفة حتي الآن .

٤) عندئذ قد يتم تخليق واحد أو أكثر من الإنزيمات والتي قد تكون من ضمنها البروتين (X)

٥) وتشير الخطوة (5A) (في الرسم) إلي إحتمال زيادة تكوين إنزيم خاص يسمي (Sodium ion permease enzyme) الذي يعمل علي زيادة عدد ذرات الصوديوم الداخلة إلي الخلية المخاطية من البول . ويفترض في هذه الحالة مدي سهولة زيادة دخول ذرات الصوديوم من الخطوات المحددة لإعادة إمتصاص أيونات الصوديوم .

٦) أما الإفتراض الثاني (الخطوة 5B) فتتلخص في إعتبار أن زيادة عدد جزيئات Na+,K+ - ATPase هي المسئول عن ضخ أيونات الصوديوم من سيتوبلازم الخلية إلي السائل حول الأنيبية الكلوية . ويؤدي ذلك إلي زيادة معدل إزالة أيونات الصوديوم من الخلية في طريقها إلي الدورة الدموية مما يؤثر إيجابيا علي تفاعلات أيونات الصوديوم المؤدية إلي تلك الخطوة .

٧) أما الإفتراض الثالث (الخطوة 5 C) فتشمل زيادة كمية السترات المتخلفة في الميتوكوندريا من الأكسلات وقرين الإنزيم A (CoA) والتي تعمل علي رفع مستوي الـ ATP في الخلية ، وبالتالي Na+,K+ - ATPase الذي يعمل علي ضخ الصوديوم إلي المسافات الواقعة حول الأنيبية الكلوية .

٣) عامل البطين المفرز للصوديوم Atrial Natriuretic Factor (ANF), Atriopeptin

لقد أصبح من المعروف منذ ما يقرب من الثلاثين عاما أن الخلايا العضلية القلبية للبطين تحتوي علي حبيبات كثيفة تشبه تلك الموجودة في الخلايا المكونة للهرمونات الببتيدية ولقد لوحظ أن التغيرات الغذائية الحادثة في كل من الصوديوم والماء تقلل من درجة كثافة تلك الحبيبات في الخلايا العضلية لبطين الفأر وعليه أقترح وجود إرتباط بين درجة كثافة تلك الحبيبات وإتزان الإلكتروليتات وسوائل الجسم . وفي عام ١٩٨٥ أمكن عزل ووصف ببتيد حديد اعطي إسم Atrial Natriuretic Factor (ANF) أو الـ Atriopeptin .

ويتم إفراز ال (ANF) إستجابة لأي من العوامل الآتية :

١) تمدد البطين نتيجة لتمدد حجمه .

٢) العوامل الإنقباضية (constrictor agents) المسببه لرفع ضغط الدم .

٣) الغذاء عالي المحتوي الملحي .

٤) الإسراع القلبي الأذيني atrial tachycardia .

التأثيرات البيولوجية للـ (ANF) :

يلخص الجدول التالي التأثيرات الأساسية للـ (ANF) :

مكان التأثير	التأثيرات الحادثة
الكلية	يزيد من معدل الترشيح في الكريات الكلوية Glomerular filtration rate (GFR) والذي يؤدي إلي زيادة إفراز أيونات الصوديوم .
العضلات الناعمة	إرتخاء عضلات البطين وإنقباض الأوعية الدموية الكلوية .
الدورة الجهازية وضغط الدم	إنخفاض ضغط الدم .
نظام الرنين ـ أنجيوتنسين ـ ألدوستيرون	إيقاف إفراز الرينين من الكلي .

ولعل من أكثر تأثيرات الـ (ANF) الكلوية أهمية هو الإرتفاع السريع والمستمر لمعدل ترشيح البول من الكريات الكلوية (Glomerular filtration rate (GFR دون زيادة في معدل تدفق الدم إلي الكلية . ويحدث هذا التأثير عادة مصحوبا بإنخفاض الضغط البطيني . وعليه فيبدو أن الـ (GFR) يتم إلي حد ما نتيجة لإنقباض الأوعية الدموية الواردة وبالتالي تؤدي إلي زيادة حجم البول وكمية الراشح من الصوديوم .

ويعمل الـ (ANF) علي خفض إفراز الرينين من الكلية وبالتالي يخفض من وصول الألدوستيرون إلي الأنيبيات الكلوية وينخفض نتيجة لذلك تأثير الألدوستيرون علي معدل إمتصاص الصوديوم من الأنيبيات الكلوية مما يدعم تأثيرال (ANF) المفرز للصوديوم . وهناك من الأدلة ما يشير إلي أن للـ (ANF) القدرة علي وقف إفراز الألدوستيرون من قشرة غدة فوق الكلية وكذا إبطال تأثيرات الـ Angiotensin II علي إنقباض الأوعية الدموية .

وللـ (ANF) قدرة عالية علي إحداث إرتخاء الأوعية الدموية الكلوية والشرايين الكبيرة . ويرتبط هذا التأثير بزيادة ال (Cyclic guanosine monophosphate (cGMP في العضلات الملساء للأوعية الدموية . ويرجع ذلك لتأثير (ANF) المباشر علي إنزيم الـ guanylate cyclase أكثر من تأثيره علي إنزيم الـ phosphodiestrase

ويسبب حقن الكلاب بالـ (ANF) إنخفاض سريع في ضغط الدم . ويعزي ذلك إلي تأثيره علي خفض صادر القلب أو خفض رجوع الدم إلي القلب . غير أن ميكانيكية هذا التأثير غير معروفة حتي الآن .

٤) الكالكرينات Kallikrens والكينينات Kinins :

الكاليكرينات Kallikrens هي مجموعة من إنزيمات الـ serine proteases والتي تؤثر علي الـ α2 - globulibs المعروفة بإسم الـ Kinogens لإنتاج الكينينات Kinins مثل الـ bradykinin . ويعتبر البراديكينين أكثر المواد الموسعة للأوعية الدموية فاعلية . ويوجد أدلة

متزايدة علي تكامل التأثيرات المشتركة بين نظام كاليكرين - كينين والبروستاجلاندينات مع نظام الرينين - أنجيوتنسين لتنظيم ضغط الدم في الشرايين الجهازية وتوارد الدم إلي الكلية .

ولقد أمكن تعيين قسمين من الكاليكرينات (Kallikreins) هما :

١) تلك الموجودة في الأعضاء وعلي الأخص في الكلي والغدد اللعابية والبنكرياس أيضا وتتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٢٧٫٠٠٠ : ٤٣٫٠٠٠ . وتوجد كاليكرينات الكلي في الأنيبيات الملتفة البعيدة (Distal convoluted tubule) . ويعتقد أنها تلعب دورا هاما في زيادة تدفق الدم الكلوي . وربما تعمل علي تنظيم تحويل البرورينين prorenin إلي رينين renin

٢) وتلك الموجودة في البلازما ويبلغ وزنها الجزيئي ١٠٧٫٠٠٠. وتوجد كاليكرينات البلازما علي صورة Prekallikrein (Proenzyme) الذي يتم تنشيطه إلي كاليكرين بواسطة أي من عوامل التجلط في الدم والمسمي عامل (XII) أو عامل هاجيمان (Hageman factor) ويتم تنشيط عامل هاجيمان - من ناحية أخري - بواسطة كاليكرين البلازما .

وتنقسم المواد التي تؤثر عليها الكاليكرينات فتحولها إلي كينينات إلي قسمين :

١)تلك المواد ذات الأوزان الجزيئية العالية والموجودة في البلازما والتي تكون الـ Paradykinin الغير ببتيدي .

٢) وتلك ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة الموجودة في الأنسجة والتي يتكون منها ببتيد مكون من عشرة أحماض أمينية (decapeptide) يعرف بإسم الكاليدين (Kallidin) أو الـ (lysyl - bradykinin) والذي يحتوي علي ليسين إضافي عند النهاية الأمينية للبراديكينين.

ويوجد علي الأقل ثلاثة علاقات بين كل من نظام الـ(Kallikrin - Kinin system) ونظام الـ (renin - angiotensin - aldosterone system)والبروستاجلاندينات الكلوية هي:

١) قد يشارك الكاليكرين في تحويل البرورينين إلي رينين (Prorenin → Renin)

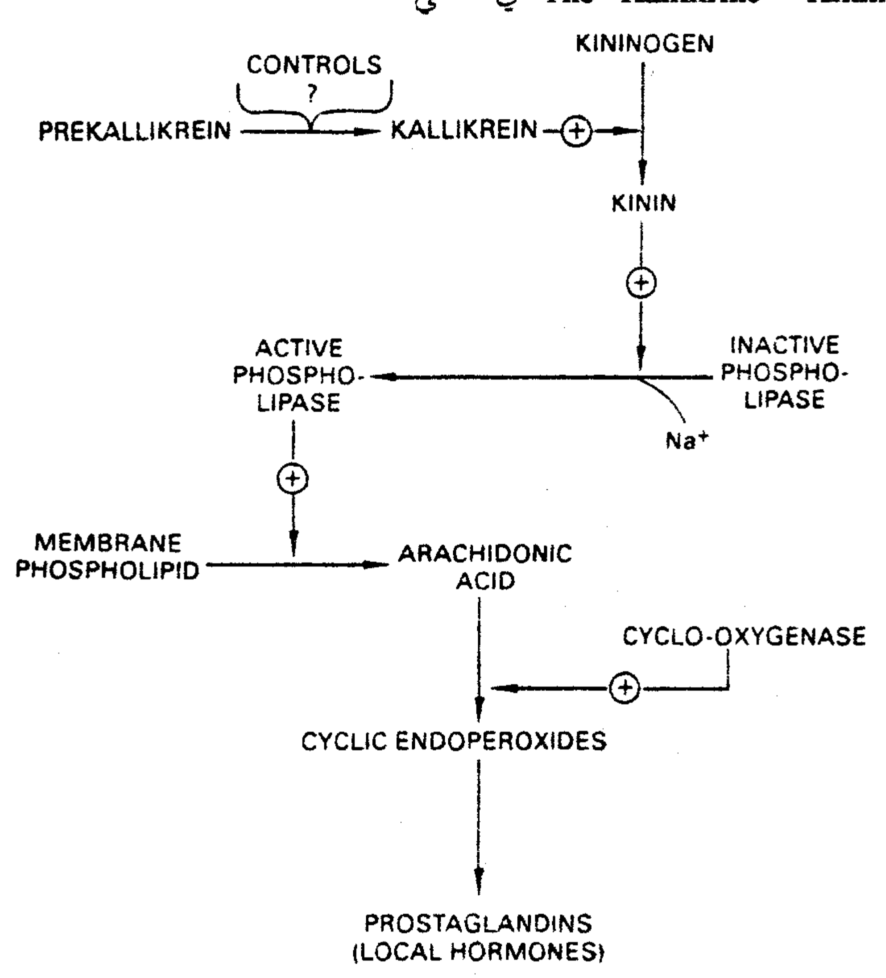
٢) يتشابه النشاط الإنزيمي لكل من إنزيم الـ (angiotensin I - converting enzyme) وإنزيم الـ (Kininase II)

٣) يزيد إنتاج البروستاحلاندينات في الكلية بزيادة إنتاج الكينينات الكلوية بينما ينخفض الكاليكرين بإنتاج البروستاحلاندينات .

ولكل الكينينات تأثيرات بيولوجية واحدة حيث أنها جميعا [illegible] نعانية كبيرة في تنبيه تدفق الدم الكلوي وتنظيم إنخفاض الضغط وزيادة كل من كمية البول وإفراز الصوديوم . ولقد أظهرت البراديكينين (Bradykinin) قدرتها علي تنبيه تخليق البروستاحلاندين من النوع (PGA2)ويحتمل أن يتم ذلك عن طريق تحويل إنزيم الفوسفوليباز (Phospholipase) من الصورة الغير نشطة إلي الصورة النشطة . ويقوم هذا الإنزيم بإفراز حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي واللازم لتخليق البروستاحلاندين .

٥) البروستاجلاندينات Prostaglandins :

يوضح الشكل التالي الخطوط العريضة لتأثيرات نظام الكاليكرين ـ كينين في الكلي The Kallikrine - Kinin system



وتعمل بعض الإشارات العصبية الصادرة من الجهاز العصبي الذاتي نتيجة بعض العوامل مثل زيادة النشاط النهني أو الخوف المودي إلي إرتفاع ضغط الدم علي تنبيه تأثيرات نظام الكاليكرين ـ كينين السابق الإشارة إليه . وتودي هذه الإشارات إلي زيادة إفراز النورإبينفرين يستتبعة تنبيه إفراز الرينين من حهاز بجاورات الكريات الكلوية (Jugxlaglomerular) . ويؤدي ذلك إلي إرتفاع ضغط الدم نتيجة تأثير نظام الأنجيوتنسين (angiotensin) وإفراز الألدوستيرون . وينتج إرتفاع ضغط الدم نتيجة لإرتفاع معدل إعادة إمتصاص أيونات الصوديوم وزيادة حجم السائل في الدورة الدموية . ويشعر نخاع الكلية بإرتفاع ضغط الدم مما يؤدي إلي زيادة تدفق الدم إلي الكلية وتتابع الأحداث الواردة في الشكل السابق . والمؤدية إلي إفراز البروستاجلاندين من النوع (PGA2) وقد يفرز البروستاجلاندين من النوع (PGE2) أيضا من الخلايا البينية . ينتقل البروستاجلاندين إلي قشرة الكلية حيث يعمل علي تضاد إرتفاع ضغط الدم الناشئ عن زيادة معدل إمتصاص أيونات الصوديوم . ويعمل البروستاجلاندين من النوع (PGA2) علي خفض حجم الدم عن طريق تأثيره المباشر علي خفض كمية أيونات الصوديوم المعاد إمتصاصها بواسطة الخلايا المخاطية لقشرة الكلية وبذا يحدث إنخفاض في ضغط الدم .

٦) **الإرثروبيوتين Erythropoietin :**

تعتبر الكلية العضو المسئول أساسا علي تنظيم إنتاج الإرثروبيوتين كإستجابة لأي تغيرات تحدث في كمية الأكسوجين المتاحة . ويظهر الهرمون البروتيني الإرثروبيوتين ـ والناتج من الكلية ـ تأثيراته التنبيهية الرئيسية في تخليق الهيموجلوبين عن طريق زيادة عدد الكرات الدموية الحمراء المكونة للهيموجلوبين . والهيموجلوبين عبارة عن بروتين رباعي الأقسام أي (Tetrameric protein) ذو وزن جزيئي ٦٤٫٠٠٠ حيث تحتوي كل تحت وحدة منه (ذات وزن جزيئي ١٦٫٠٠٠) علي مجموعة هيم يمكنها الإرتباط بجزئ أكسوجين أو ثاني أكسيد

الكربون . ويتم التخليق الحيوي للهيموجلوبين في الكرات الدموية الحمراء (erythrocytes) وعليه فتعتمد كمية الهيموجلوبين في الدم علي عدد الكرات الدموية الحمراء فيه .

وتكون الكرات الدموية الحمراء ـ مثلها في ذلك مثل طلائعها من الخلايا المكونة للكرات الدموية الحمراء (erythropoietic cells) والموجودة في نخاع العظام ـ الإرثرون (erythron) . والذي يمكن إعتباره أعضاء مشتته وظيفتها الأساسية هي نقل الأكسوجين وثاني أكسيد الكربون بالإضافة إلي حفظ درجة (pH) الدم .وكرات الدم الحمراء الناضجة في الثدييات عديمة النواة خالية نسبيا من أي حبيبات خلوية. ويتم التخليق الحيوي للكرات الحمراء بمعدل ما يقرب من ٢ مليون كرة في الدقيقة . وتبلغ فترة نصف العمر للكرة الحمراء ما يقرب من ١٢٠ يوم وبذا فالجسم في حاجة إلي إستمرار تكوين كرات دموية حمراء جديدة.وعليه فإستمرار تكوين وإفراز الإرثروبيوتين يضمن ثبات مستوي الدم من الهيموجلوبين .

وترتبط الإصابة بلأنيميا أو نقص الهيموجلوبين بعدم كفاءة إنتاج الإرثروبيوتين في الكلي ولقد أثبتت نتائج التجارب الحديثة ما يأتي :

١) يؤدي إستئصال الكلي (Renal ablation) في الفئران إلي إنخفاض حاد في الإرثروبيوتين.

٢) يظهر الإرثروبيوتين في السوائل التي تدور في الكلي المفصولة والمعرضة لنقص اللأكسوجين

٣) يمكن إستخلاص الإرثروبيوتين النشط من ميتوكوندريا خلايا الكلي .

من ذلك نري أن الكلي هي العضو الأساسي المكون للإرثروبيوتين إلا أنه لم يعرف حتي الآن أي التراكيب الكلوية هي المسئولة عن تكوين هذا الهرمون الببتيدي . وتعتبر الإرثرون (Erythron) وهي طلائع كرات الدم الحمراء هي المكان الأساسي لتأثير الإرثروبيوتين .

وفيما يلي نورد شكلا يبين تتابع الأحماض الأمينية في جزئ الإرثروبيوتين الآدمي الذي يتكون من ١٦٦ حمضا أمينيا بوزن جزيئ ١٨٫٣٩٩ .

```
1                                         10                                        20
Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-

                                          30                                        40
-Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-

                                          50                                        60
-Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-

                                          70                                        80
-Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-

                                          90                                       100
-Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-

                                         110                                       120
-Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-

                                         130                                       140
-Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-

                                         150                                       160
-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-

-Cys-Arg-Thr-Gly-Asp-Arg
```

ويعتبر الإرثروبيوتين الهرمون الأساسي في تمييز وتطور الخلايا الجزعية المكونة للكرات الدموية الحمراء ويبدو أن هناك ثلاثة أقسام هامة من الخلايا والتي تمثل طريقة تكوين الكرات الدموية الحمراء .

١) الخلايا الجزعية الوافرة الجهد Pluripotent stem cells .

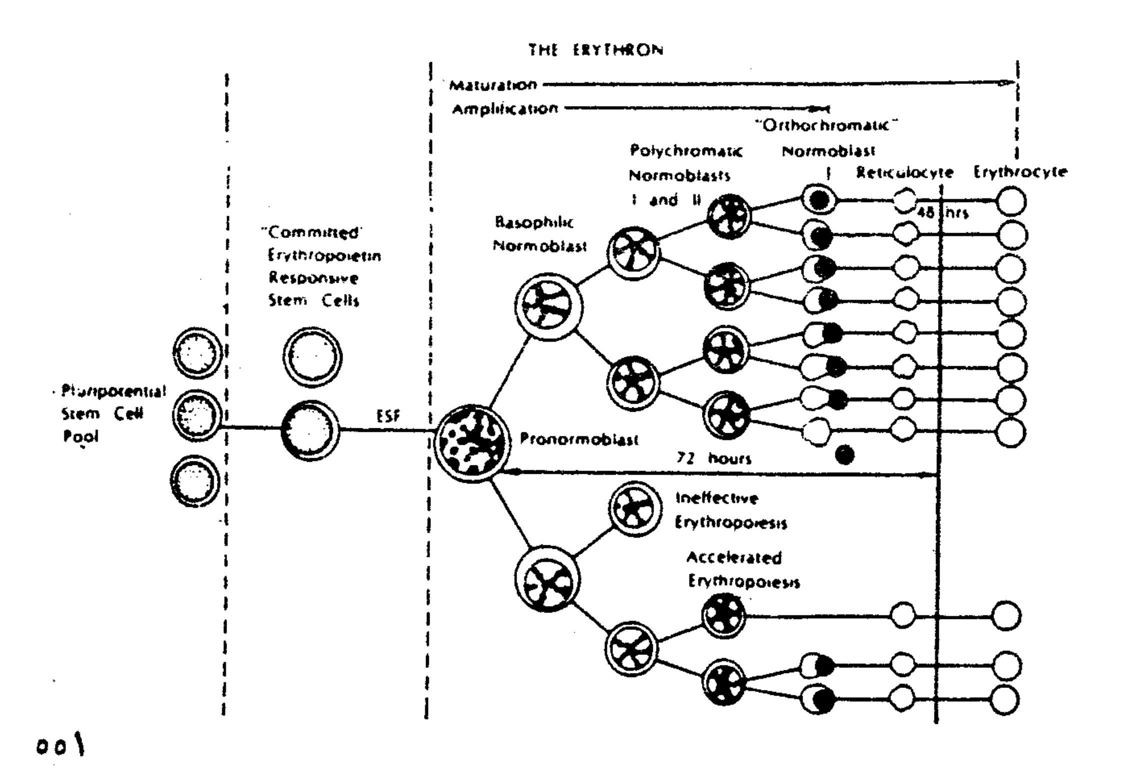
٢) عشيرة الخلايا الطليعية المائلة للإحمرار

Population of erythroid committed precurcor cells .

٣) الخلايا الدموية الحمراء الناضجة Maturing erythron .

وللخلايا الجزعية وافرة الجهدPluripotent stem cells المقدرة ـ عند نموها خارج الجسم ـ أن تنقسم مكونة الخلايا الليمفاوية (lymphoid) أو خلية نقيية كبيرة (megakarocytic cell) بجانب مقدرتها علي تكوين الخلايا الطليعية الحمراء (erythroid) .
وتصبح الخلية الجزعية ـ عند نقطة معينة من التطور غير معروفة حتي الآن ـ تحت تأثير الإرثروبيوتين (erythropoietin) وتتحول إلي طلائع النورموبلاست (pronormoblasts) أو بدائية الخلايا الحمر. تنقسم تلك الخلايا أربعة إنقسامات في بحر ٧٢ ساعة لتتحول إلي خلايا نورموبلاست ناضجة . ويتم تخليق معظم محتوي تلك الخلايا من الهيموجلوبين خلال هذه المدة وتكون عندئذ خلايا النورموبلاست ذات الألوان الطبيعية (Orthochromatic normoblast) . تفقد تلك الخلايا أنويتها لتكون الخلايا الشبكية عديمة النواة (enucleated reticulocytes) تدخل إلي الدورة الدموية حيث يتم نضجها إلي الكرات الحمراء في خلال ٤٨ ساعة من دخولها إلي الدورة الدموية .

ويمثل الشكل التخطيطي التالي طريقة تطور ونضج طلائع الخلايا الدموية الحمراء (erythrone) أثناء عملية تكوين كرات الدم الحمراء .



ويتبين من هذا الرسم أن الإرثروبيوتين (erythropoietin) ينبه الخلايا الجزعية لتكوين البرونورموبلاست (pronormoblasts) والتي تكون بدورها الخلايا الشبكية عديمة النواة (enucleated reticulocytes) ثم تتكون في النهاية الكرات الدموية الحمراء (erythrocytes) وتنقسم الخلية الواحدة من البرونورموبلاست أربعة مرات مكونة أربعة أنواع من خلايا النورموبلاست لكل نوع منها مظهر خاص بها وهي :

١) خلايا النورموبلاست القاعدية Basophilic normoblast .

٢) خلايا النورموبلاست متعددة الألوان من نوع (I) Polychromatic normoblast I .

٣) خلايا النورموبلاست متعددة الألوان من نوع (II) Polychromatic normoblast II .

٤) خلايا النورموبلاست طبيعية اللون Orthochromatic normoblast .

ويمكن تلخيص خطوات تطور كرات الدم الحمراء كما يلي :

Pluripotential stem cell → Commited precursor cells → Basophilic normoblast → Polychromatic normoblast I →

Polychromatic normoblast II → Orthochromatic normoblast → Reticulocyte → Erythrocyte

ولا يؤثر الإرثروبيوتين علي زيادة الهيموجلوبين أو تكوين الجلوبين بطريقة مباشرة ولكنه يؤثر علي عدد الخلايا الكلي القادرة علي إنتاج الهيموجلوبين . وهوما يؤكد تأثيره كعامل نمو وتكاثر لكرات الدم الحمراء (mitogenic or growth factor -like) . حيث يعمل علي دفع الخلايا الجزعية للإنقسام والتطور والنضج إلي كرات دموية حمراء .

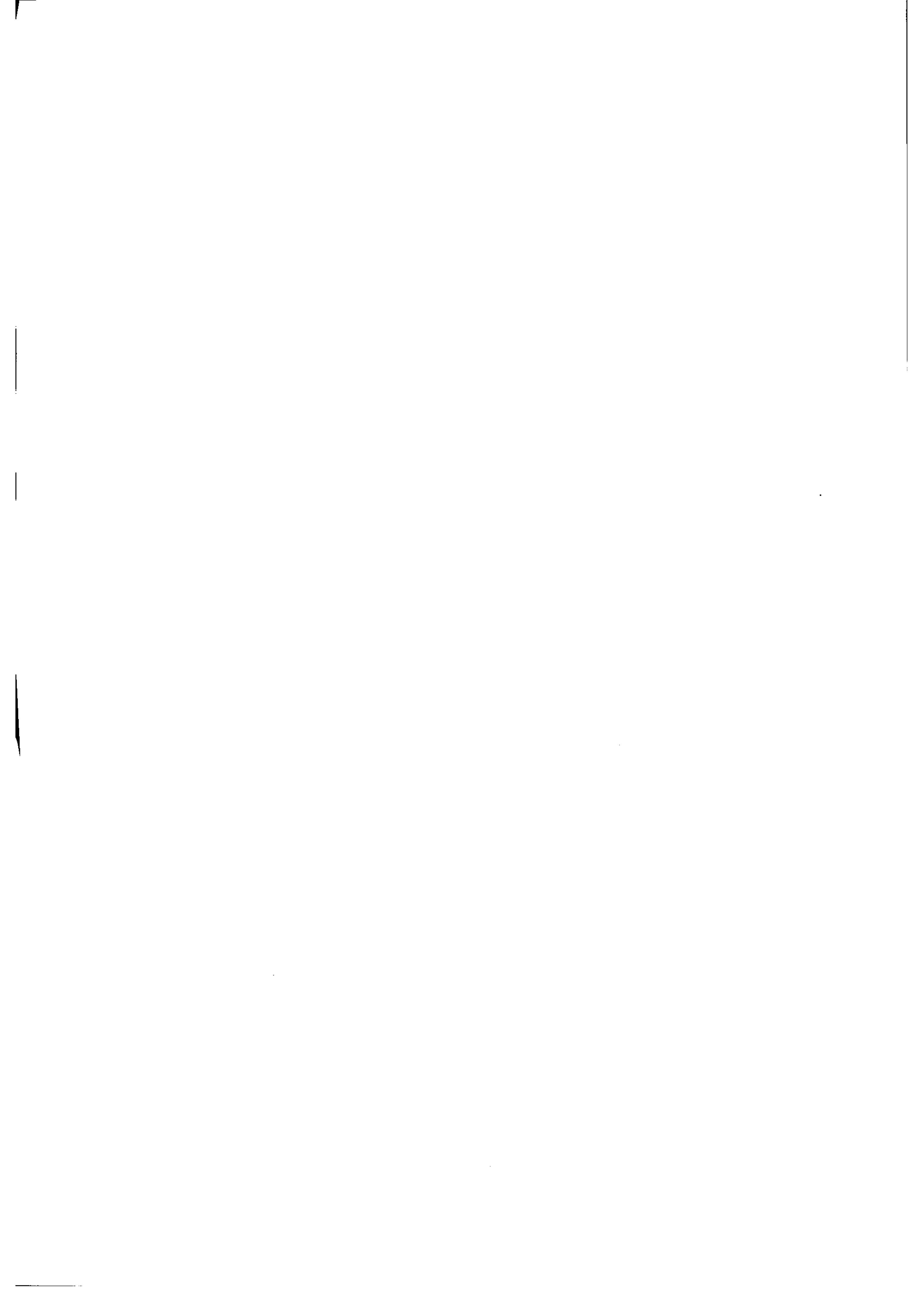
وتحتوي الخلايات الجزعية علي مستقبلات الإرثروبيوتين التي قد تستجيب له عن طريق العديد من الطرق نذكر منها :

١) تزيـد من التعـبير الجيـني (العاملي) لعامل تكوين الجلوبين بطريقة موازية لبقية الجينات المرتبطة بتطور الخلايا الجزعية إلي خلايا النورموبلاست .

٢) قد ينبه الإرثروبيـوتين خلايا النورمـوبلاست من أن تـحور بروتين خاص ليتفاعل مع الكروماتين لسمح بنسخ عامل الجلوبين.وبذا يكون تأثير الإرثروبيـوتين هو تنظيم تمييز خلايا النورموبلاست عن طريق زيادة قدرتها علي تكوين الجلوبين

٣) قد يودي تفاعل الإرثروبيوتين مع مستقبله علي الغشاء الخلوي لخلايا النورموبلاست إلي تكوين عامل سيتوبلازمي cytoplasmic factor لازم لتنظيم نسخ جين الجلوبين .

غير أنه لا نستطيع ترجيح كفة أي من الإحتمالات السابقة لشـرح ميكانيكيـة تأثـير هرمون الإرثروبيوتين .



البروستاجلاندينات

Prostaglandins

مقـــــــدمة :

تمثل البروستاجلاندينات Prostaglandins (PG) قسم من المواد أو المركبات يتم تخليقها أو إنتاجها في العديد من أنواع الخلايا الواسعة الإنتشار في جسم الكائن الحي . وتؤثر البروستاجلاندينات علي الخلايا التي تقوم بتخليقها أو علي الخلايا المجاورة لها أو علي خلايا تبعد عنها قليلا حيث قد تنتقل إلي مسافات قليلة من مكان تخليقها حيث أماكن إحداث تأثيراتها . وعليه فيمكن وضع البروستاجلاندينات تحت قسم الهرمونات ذات الإفراز الذاتي أو الـ (autocrine hormones) ويمكن إعتبار بعض أنواع البروستاجلاندينات مثل البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI2) هرمونات تقليدية ذات إفراز داخلي (Traditional eddocrine hormones) من حيث أنها تخلق في خلايا الأوعية الدموية وتبقي في تيار الدم فترة من الوقت ويمكن أن تظهر تأثيراتها علي مسافات تبعد نسبيا عن أماكن تخليقها غير أن الكثيرين يعتبرون البروستاجلاندينات والمواد المرتبطة هرمونات ذات تأثيرات محلية (Local hormones) أي أنها إما أن تكون ذات تأثير ذاتي (autocrine) أو ذات تأثير جانبي (Paracrine) وتظل فعالة خلال مدة قصيرة من الوقت .

وتشتق البروستاجلاندينات والمواد ذات العلاقة بها مثل البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI2) والثرومبوكسانات (TX Tromboxanes) والليوكوترينات (Leukotrienes LT) من الأحماض الدهنية المخزنة في الأغشية الخلوية كفوسفوليبيدات (Phospholipids) أو ثلاثي الجلسريدات (Triglisrides) . ويتم إفراز طلائع الحمض الدهني الأراكيدونيك (arachidonic) بواسطة إنزيم الفوسفوليباز (Phospholipase) أو إنزيم الليباز (lipase) الموجودة في الأغشية الخلوية نتيجة حدوث تنبيهات معينة . تلك التنبيهات هي

في الحقيقة عبارة عن إشارات لتنشيط الإنزيم المكون لحمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات أغشية الخلية . عندئذ تبدأ حدوث سلسلة من التفاعلات التخليقية التي تحفزها إنزيمات خاصة في الغشاء لخلوي والمؤدية إلي خروج النواتج البروستاجلاندينية من الغشاء الخلوي إلي داخل سيتوبلازم الخلية . وقد يرتبط البروستاجلاندين المفرز بهذه الصورة بمستقبل خاص به يوجد داخل الغشاء الخلوي أو غشاء داخلي آخر في الخلية . أو قد يفرز إلي خلية أخري خارج تلك الخلية التي تم تخليقه فيها . حيث يظهر تأثيراته عن طريق إرتباطة بمستقبل خاص به علي الغشاء الخلوي لتلك الخلية المجاورة . وعموما فإن المعلومات المتاحة حتي الآن الخاصة بآلية إفراز البروستاجلاندينات من الخلايا تعتبر قاصرة .

وتنتج البروستاجلاندينات بواسطة العديد من الخلايا في الجسم. غير أنه من غير الواضح ما إذا كان لكل خلايا الجسم القدرة علي إنتاج البروستاجلاندينات . ويبدو أن لمختلف الخلايا قدرات متباينة لإنتاج البروستاجلاندينات . وقد يكون الإفراز النهائي للبروستاجلاندينات ناتج لتأثير بعض الهرمونات الأخري أو الناقلات العصبية والتي تعتبر إشارات للخلايا لإنتاج البروستاجلاندينات .

وتظهر البروستاجلاندينات العديد من التأثيرات المختلفة علي مختلف خلايا الأنسجة المستهدفة . حيث :

١) قد يكون لها تأثيرات سلوكية نتيجة لتأثيراتها المباشرة علي بعض الخلايا العصبية أو التراكيب المخية مثل التكوينات المخيخية والشبكية والتي تكون مسئولة عن حجب مختلف الإشارات البيئية .

٢) تؤثر علي الهيبوثالاماس والنخامية .

٣) تؤثر علي مراكز تنظيم الحرارة وتنظيم أقطار الأوعية الدموية .

٤) تؤثر علي الإتصالات العصبية العضلية الذاتية .

٥) تؤثر علي الأنسجة المستهدفة لفعل هرمونات النخامية المنبهة للعديد من الغدد مثل الدرقية وفوق الكلية والمبيض والخصية . وكذا أنسجة بعض الغدد ذات الإفراز الخارجي مثل البنكرياس وخلايا المخاطية الهضمية والأنسجة لمستهدفة لبعض الهرمونات مثل الأنيبيبات الكلوية والعظم والنسيج الدهني .
٦) تؤثر علي العضلات الملساء في الجهاز التناسلي والهضمي والتنفسي والجهاز القلبي الوعائي
٧) تؤثر البروستاجلاندينات علي كرات الدم الحمراء والكرات البيضاء والصفائح الدموية .
٨) يكون للبروستاجلاندينات تأثيرات معينة في إحداث الألموالإلتهاب .

الأقسام التركيبية للبروستاجلاندينات Structural Classes of Pgs :

علي الرغم من وجود تراكيب عديدة ومعقدة تحت قسمي البروستاجلاندينات ومشابهاتها إلا أنه قد يكون من المفيد عمل وصف مختصر للفروق الموجودة بين أقسامها الرئيسية . فكل هذه المركبات عبارة عن مشتقات للأحماض الدهنية . والتي غالبا ما تكون حمض الأراكيدونيك (arachidonic acid) ذو السلسلة المفتوحة والمكون من ٢٠ ذرة كربون . وتشمل البروستاجلاندينات البروستاسيكلينات (PGI_2 Prostacyclins) والترومبوكسانات (Tromboxanes TX) والليوكوترينات (Leukotrienes LT) .

وتشبه البروستاجلاندينات دبوسة الشعر (الفورتيكة) مع إحتوائها علي حلقة مكونة من خمسة ذرات كربون تخرج منها سلسلتين جانبيتين . ويتحدد نوع البروستاجلاندين ونشاطه بنوع البدائل الموجودة علي ذرات كربون الحلقة .

وتحتوي الترومبوكسانات (Tromboxanes TX) علي حلقة سداسية تخرج منها سلسلتين جانبيتين . وتحتوي الحلقة السداسية علي ذرة أكسوجين أو أكثر متصلة بها .

أما البروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI2) فتحتوي علي حلقتين متجاورتين تحتوي واحدة منها علي أكسوجين . ويمتد من كل حلقة سلسلة واحدة جانبية .

وعادة ما نجد تضاد في التأثيرات البيولوجية بين كل من الثرومبوكسانات (Tromboxanes TX) والبروستاسيكلينات (Prostacyclins PGI2)

أما الليوكوترينات (Leukotrienes LT) فهي عبارة عن أحماض دهنية مفتوحة متحورة قد ترتبط بالجلوتاثيون (Glutathione) أو نواتج تحليل الجلوتاثيون . وفيما يلي نوضح السمات التركيبية العامة للبروستاجلاندينات ومشابهاتها .

PROSTAGLANDINS (PG)

THROMBOXANE (TX)

PROSTACYCLIN (PGI_2)

LEUKOTRIENE (LT)

تقســـــيم البروستاجلاندينات Classification of Prostaglandins (Pgs) :

علي الرغم من وجود العديد من المركبات التي تضمها مجموعــة البروسـتاجلاندينات إلا أنه يوجد بعـض التعميمـات البسـيطة الـتي سـنقدم شـرحا وافيـا لهـا يسـمح بتسـهيل فهـم العلاقات التركيبية والوظيفية لتلك المركبات . فتتكون البروستاجلاندينات مـن مركـب فـوق أكسيدي داخلي حلقي (cyclic endoperoxide) يتكون بواسـطة نظـام إنزيمي يعـرف بمخلـق البروستاجلاندين(PG synthetase) .وقد يتكون هذا النظـام الإنزيمي من العـديد من الإنزيمات الــلازمة لتكوين المركـب الوسطي المسمي بالإندوبيروكسيد الحلقـي (cyclic endoperoxide) وهو أحد مشتقات حمض الأراكيدونيك أو أحماض دهنية أخري . ويؤثـر علـي هـذا المركـب الوسطي عديد من إنزيمات التشابه (Isomerases) لتكوين تحـت أقسـام البروسـتاجلاندين . ويعتبر الـ (cyclic endoperoxide) طليع تكوين البروستاسـيكلين والثرومبوكسـان .ويتكـون الليوكوترين (LT) ـ وهي أحدث مجموعة تم إكتشافها ـ من حمض الأراكيدونيك مباشرة دون تكوين الـ (cyclic endoperoxide) .

ويمثل الشكل التالي مسـارات تخليـق بعـض البروسـتاجلاندينات والثرومبوكسـانات والليكوترينات من حمض الأراكيدونيك . لاحظ أن كل أقسام البروستاجلاندينات ومشتقاتها تخلق من المركب الوسطي المعروف بإسم الـ (cyclic endoperoxide) مـاعدا الليكوترينـات ومشتقاتها التي تعتبرفي الأساس أحمـاض دهنيـة متحـورة . ولقـد تم إسـتخراج معلومـات هـذا الشكل نقلا عن مطبوعات الجمعية الأمريكية الكيميائية عام ١٩٨٢ .

CELL MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS

COOH

Arachidonic acid

15-HPETE

Metabolites

11-HPETE

Metabolites

COOH

OOH

PGG_2

PGD_2

OH

COOH

OH

OH

$PGF_{2\alpha}$

Hydroxylation

COOH

OH

PGH_2

COOH

O

OH

OH

PGI_2

6 keto $PGF_{1\alpha}$

O

COOH

Hydroxylation

Other hydroxylated PGs

OH

OH

PGE_2

O

COOH

OH

PGA_2

PGC_2

PGB_2

O

O

COOH

OH

TXA_2

OH

COOH

HO

O

OH

TXB_2

O–OH

COOH

Metabolites

5-HPETE

H O H

COOH

Metabolites

LTA_4

NH_2

$CO(CH_2)_2$—CHCOOH

HN—CHCONHCH$_2$COOH

CH_2

S

COOH

OH

LTC_4

11 trans LTC_4

H_2N—CH—CONHCH$_2$COOH

CH_2

S

COOH

OH

LTD_4

LTE_4

وتتكون البروستاجلاندينات من ثلاثة مجاميع شائعة هي PGF , PGE , and PGA

١) PGF تذوب في محاليل الفوسفات المنظمة (phosphate buffer soluble) وتحتوي علي إيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ٩ و ١١ . وتكون أكثر البروستاجلاندينات المحبة للماء (hydrophilic) .

٢) PGE تذوب في الإثير لذلك أعطي الرمز (E) من الـ Ether وتحتوي علي مجموعة إيدروكسيل واحدة علي ذرة الكربون رقم ١١ ومجموعة كيتون علي الذرة رقم ٩ .

٣) PGA أقل البروستاجلاندينات المحبة للماء . وهي محبة للدهن (lipophilic) لا تحتوي علي أي مجموعة أيدروكسيل بل تحتوي علي مجموعة كيتون علي ذرة الكربون رقم ٩ .

وعليه فيتحدد التأثير المميز لكل نوع من البروستاجلاندينات علي حسب نوع البدائل الموجودة علي الحلقة الخماسية في تركيبها . كما أوضحناه في التراكيب البنائية لكل منها . ويمكن ربط السمات التركيبية بالصفات الوظيفية للبروستاجلاندينات كما يوضحه الجدول التالي عن J. B. Lee في كتابه المعنون بالـ Principales endocrinology :

Structure	Compound	Effect on blood pressure	Effect on nonvascular smooth muscle (uterus/intestine)
↑ [increasing polarity]			
9-OH, 11-OH, R-COOH (1), R-CH_3 (20)	(PO_4 soluble)	Transient increase	Very active
9-O, 11-OH, R-COOH (1), R-CH_3 (20)	(ether soluble)	Decrease	Very active
9-O, Δ10,11, R-COOH (1), R-CH_3 (20)		Decrease	Inactive
↓ [increasing lipophilicity]			

ونود أن نذكر أن الـ (PGF) هو أكثر البروستاجلاندينات ذوبانا في الماء . وهو يحتوي علي مجموعتين إيدروكسيل علي ذرات الكربون أرقام ٩ و١١ . وهو يلعب دورا رئيسيا في إنهاء الحمل حيث ينشط إنقباض عضلات الرحم عند الولادة .

ويقع الـ (PGE) وسطا بين الـ (PGF) والـ (PGA) فيشارك تلك المجموعتين نشاطيهما كما يشاركهما في البدائل الموجودة علي الحلقة الخماسية . فيحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ١١ كما هو الحال في الـ (PGF) وعلي مجموعة كيتونية علي ذرة الكربون رقم ٩ كما هو الحال في الـ (PGA) . وعليه فإن للـ (PGE) له تأثيرات كل من الـ (PGF) والـ (PGA) من حيث قدرة علي تنبيه الإنقباض العضلي وخفض ضغط الدم .

أما الـ (PGA) فيحتوي علي مجموعة كيتونيةعلي ذرة الكربون رقم ٩ ورابطة زوجية بين ذرتي الكربون ١٠ و ١١ ويظهر نشاط عكس نشاط الـ (PGF) فتأثيره ضعيف علي إنقباض العضلات الملساء وله القدرة علي خفض ضغط الدم .

ويكتب إسم البروستاجلاندين مقترنا برقم وحرف لاتيني مثل الـ (PGF2∝) ويمثل الرقم (٢) عدد الروابط الزوجية في المركب أما الحرف (∝) فيمثل وضع البديل علي ذرة الكربون رقم (٩) حيث يكون في هذه الحالة في الوضع (ألفا) (أي تمتد خلف مستوي الحلقة بعيدا عن إتجاه القارئ) وهو ما يميز تركيب الـ (PGF2∝) . وإذا أضفنا رقم (٢) إلي الرقم السابق فإن الرقم الناتج (وهو ٤ في هذه الحالة) يوضح عدد الروابط الزوجية في الحمض الدهني الطليعي المكون لهذا البروستاجلاندين . وقد يقرن إسم الحمض الدهني الطليعي المكون للبروستاجلاندين بعض الأرقام والحروف توضع بين قوسين مثل **arachidonic acid (20:4w6)** عندئذ يشير الرقم (٢٠) إلي عدد ذرات الكربون المكونة للحمض الدهني أما الرقم (٤) فيشير إلي عدد الروابط الزوجية أما (w6) فتشير إلي عدد مجاميع الميثايل في سلسلة الحمض من نهاية

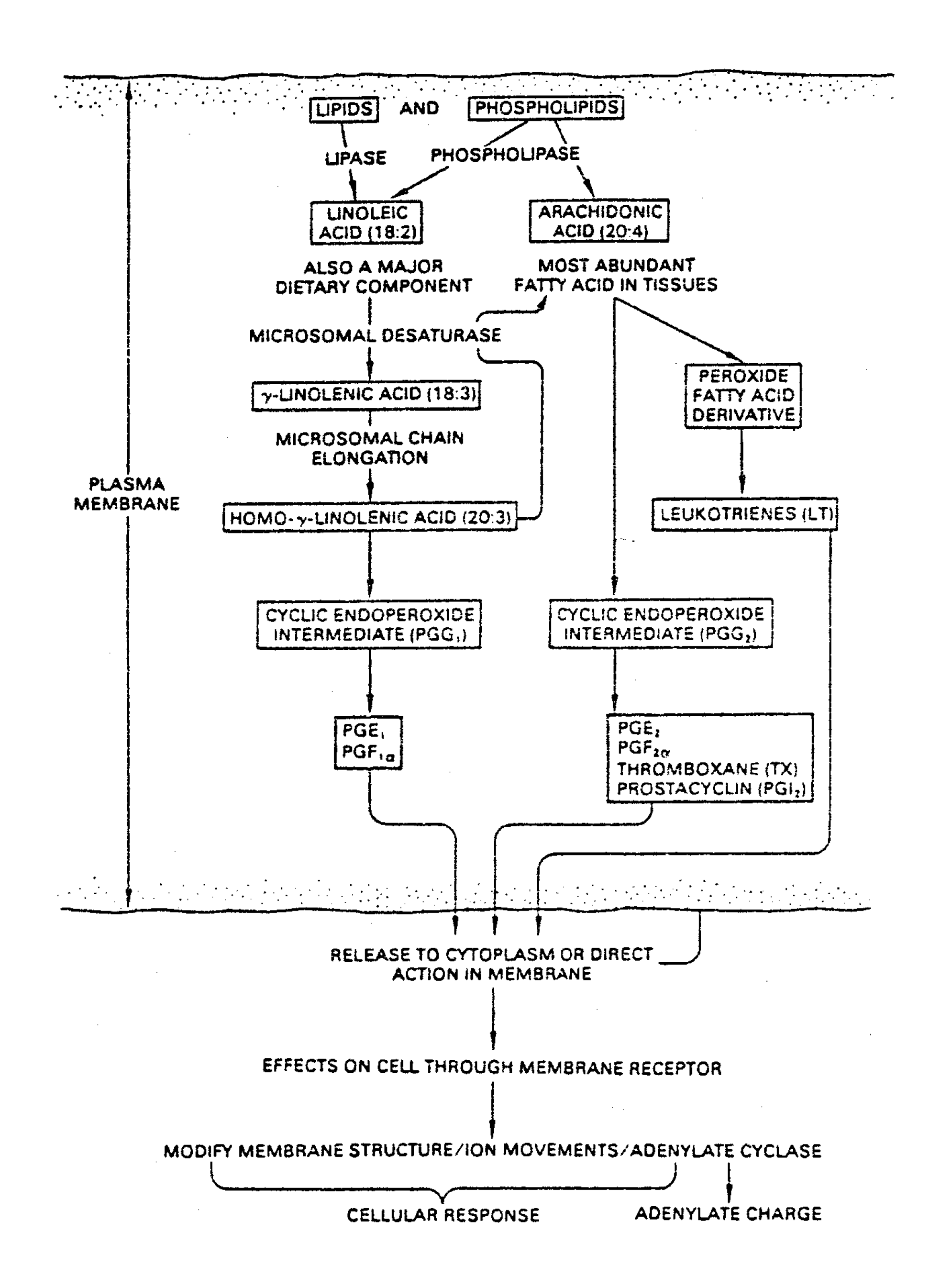
المركب حتي ظهور أول رابطة زوجية فيه وعددها في حمض الأراكيدونيك ٦ مجموعات ميثايل ويمكن توضيح ذلك في الشكل التالي الذي يبين تحويل الأحماض الدهنية المؤدية إلي إنتاج المركب الوسطي (endoperoxide) في تخليق البروستاجلاندينات .

PGG₁ (Cyclic Endoperoxide from Homo-γ-Linolenic Acid)

PGG₂ (Cyclic Endoperoxide from Arachidonic Acid)

السمات العامة للبروستاجلاندينات General Aspects of Pgs :

يلخص الشكل التالي طريقة تخليق البروستاجلاندينات ومشتقاتها من ليبيدات الغشاء الخلوي للخلايا المخلقة لها . كما يصور إفراز ناتج التخليق النهائي داخل سيتوبلازم الخلية ثم تأثيراتها البيولوجية :



LIPIDS
AND
PHOSPHOLIPIDS
LIPASE
PHOSPHOLIPASE
LINOLEIC ACID (18:2)
ARACHIDONIC ACID (20:4)
ALSO A MAJOR DIETARY COMPONENT
MOST ABUNDANT FATTY ACID IN TISSUES
MICROSOMAL DESATURASE
γ-LINOLENIC ACID (18:3)
MICROSOMAL CHAIN ELONGATION
PLASMA MEMBRANE
HOMO-γ-LINOLENIC ACID (20:3)
PEROXIDE FATTY ACID DERIVATIVE
LEUKOTRIENES (LT)
CYCLIC ENDOPEROXIDE INTERMEDIATE (PGG1)
CYCLIC ENDOPEROXIDE INTERMEDIATE (PGG2)
PGE1
PGF1α
PGE2
PGF2α
THROMBOXANE (TX)
PROSTACYCLIN (PGI2)
RELEASE TO CYTOPLASM OR DIRECT ACTION IN MEMBRANE
EFFECTS ON CELL THROUGH MEMBRANE RECEPTOR
MODIFY MEMBRANE STRUCTURE/ION MOVEMENTS/ADENYLATE CYCLASE
CELLULAR RESPONSE
ADENYLATE CHARGE

ويتضح من هذا الشكل أنه عند تنبيه تخليق البروستاجلاندينات في الخلية - يتم إفـراز الحمض الدهني الطليعي - والذي عادة من يكون حمض الأراكيدونيـك - مـن ليبيـدات غشـاء الخلية بمساعدة إنزيم الـ Phospholipase A_2 بالتعاون مع إنزيم الـــ PG synthetase لينتـج المركب الوسطي الحلقة cyclic endoperoxide الذي يكون :

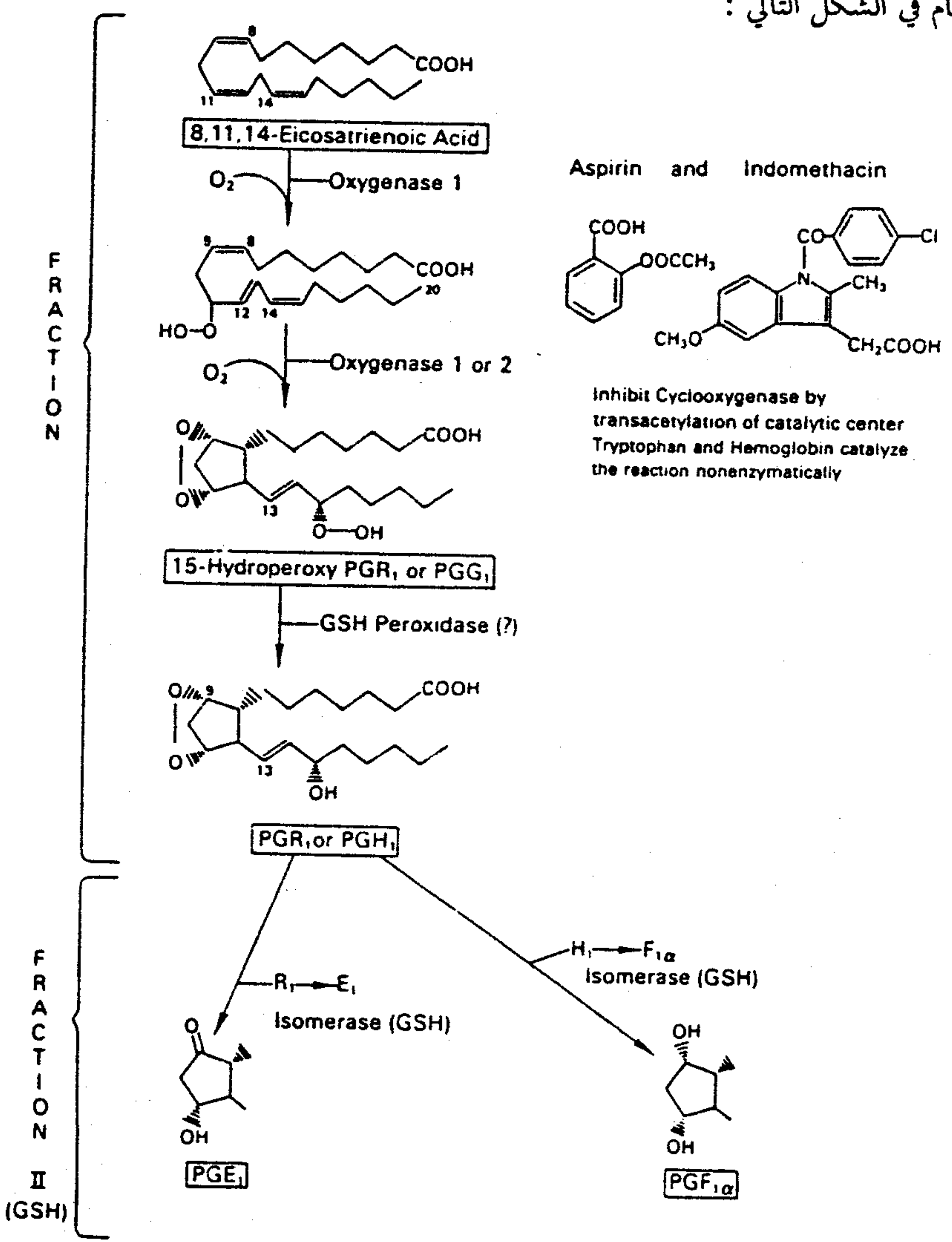
١) PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, and PGI_2 في الخلايا المحتوية علي إنزيم PGI_2 synthetase

٢) أو TX and TXA_2 في الخلايا التي تحتوي علي TX synthetase .

وعندما يكون الحمض الدهني الطليعي هو (20 : 3) homo - γ - linolenic acid يتكـون مركب وسطي حلقي cyclic endoperoxide مختلف يكون بدوره بروستاجلاندينات من نوع PGE_1 و $PGF_{1\alpha}$. وعليه فيعتمـد نـوع البروسـتاجلاندين المتكـون في خليـة مـا علـي نـوع الحمض الدهني الطليعي بالإضافة إلي نوعية الإنزيمات الموجودة في تلك الخلية .

التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات Biosynthesis of Prostaglandins :

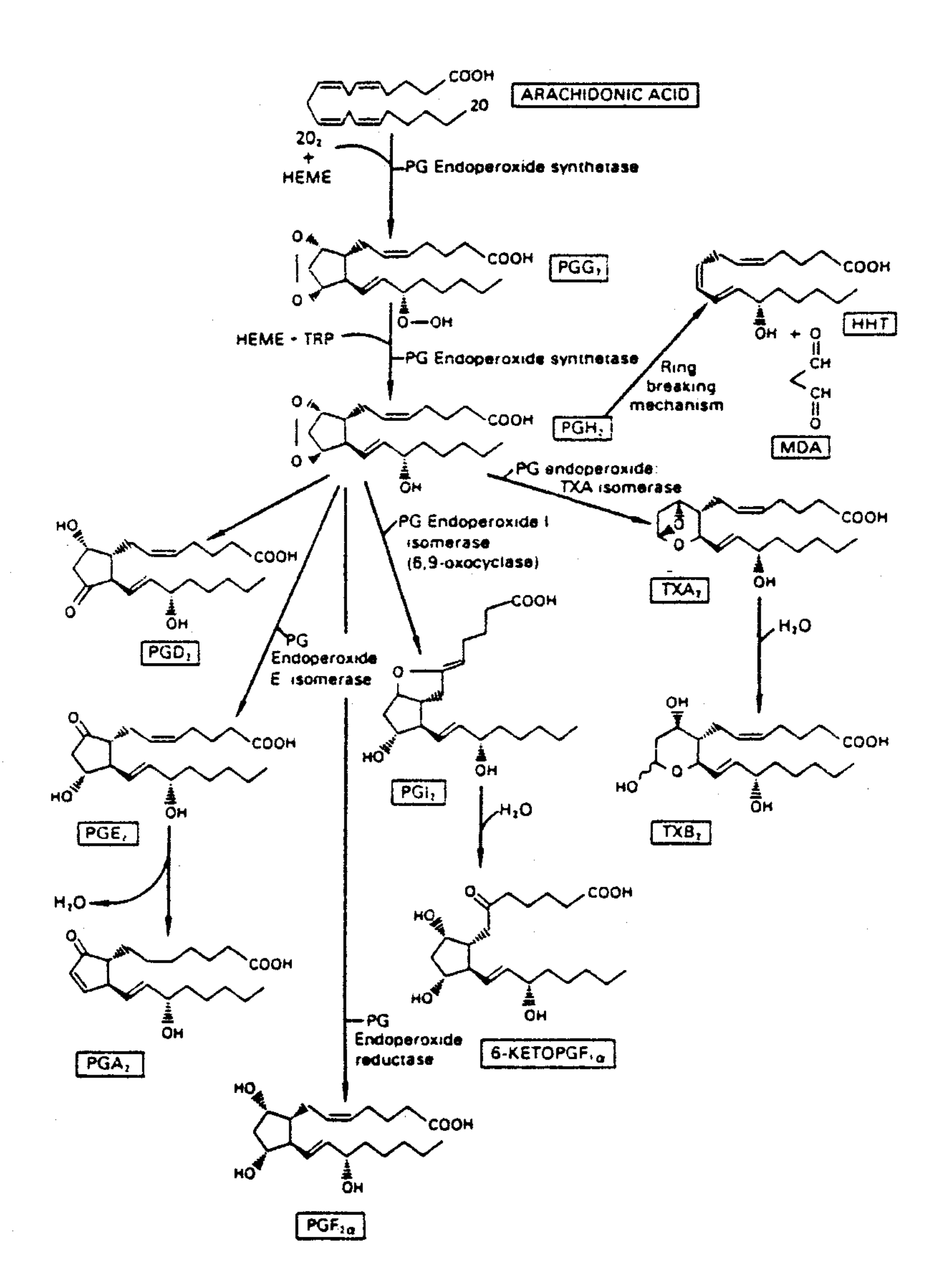
يمكن تصوير ميكانيكية التخليق الحيوي للبروستاجلاندينات تحت تأثير النظام الإنزيمي المعروف بال PG synthetase الموجود في ميكروسومات خلايا الحويصلات المنوية في الأغنام في الشكل التالي :



ويتكون هذا النظام الإنزيمي من مجموعة من الإنزيمات فيتكون المركب الحلقي البيروكسيدي الوسطي cyclic peroxide intermediate علي خطوتين مـن الأكسـجة Oxygenation يتـم تحفيزها بواسطة إنزيمين منفصلين . ويتـم تحويـل المركـب الحلقـي الوسـطي البيروكسـيدي إلي مركب يحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرةالكربون ١٥ (C-15 hydroxylated form) بمساعدة إنزيم الـ (Glutathione peroidase) أو إنزيم الــ (GSH Peroxidase) ويمكـن تنبيـه حدوث هذا التفاعل بطريقة غير إنزيمية بواسطة خليط من التربتوفـان والهيموجلوبـين . ويشـار إلي هذه المجموعة من التفاعلات بـالجزء الأول Fraction I .

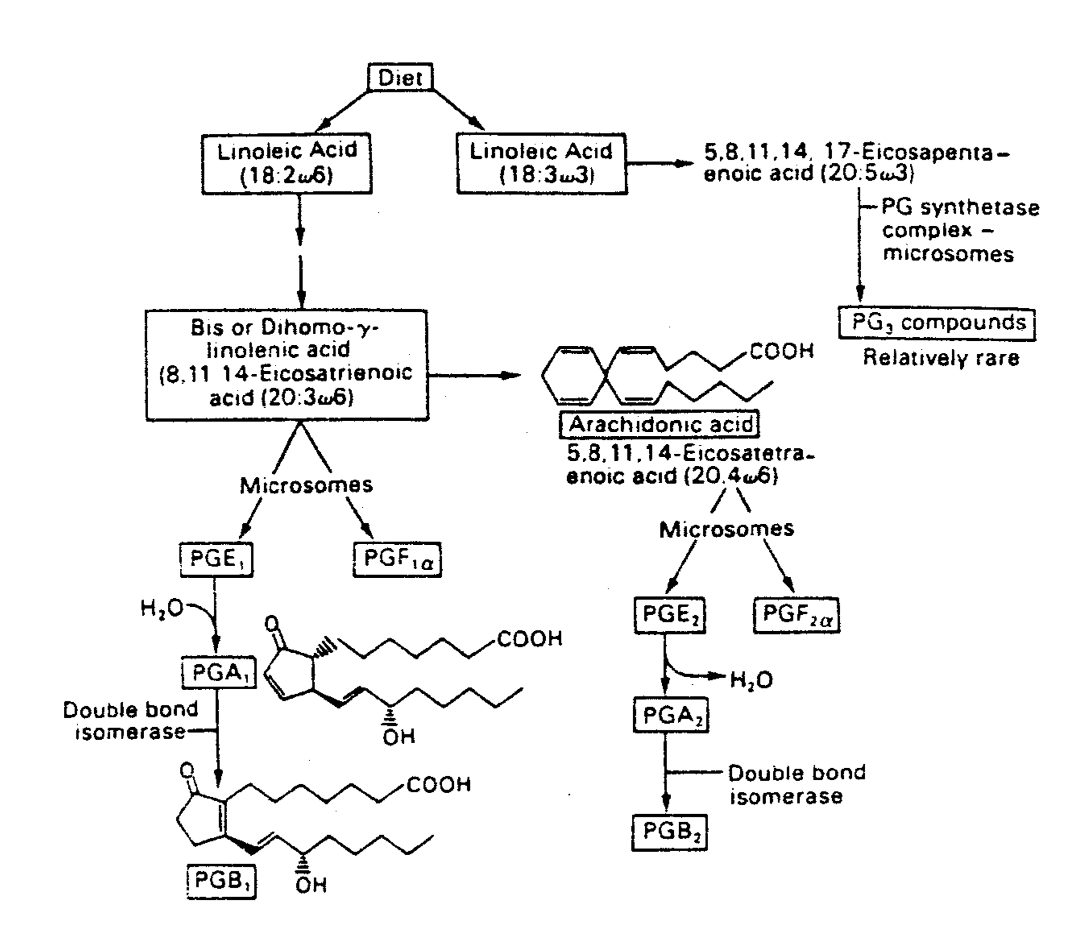
ويتم تحفيز التفاعلات التالية بواسطة إنزيمات Glutathion - requiring isomerases والتي قد تكون مطابقة للـ Ligadin - (GHS- s - transferase) - والذي يشار إليه علي أن لـه نشاط 3 - kitosteroid isomerase Δ_{4-5} ويحتاج إلي أنيون الجلوتاثيون كعامل مساعد محفز وينحصر تأثير الإسبرين (أسيتيل حمض السليسيليك) أو الإندوميثـازين (indimethacin) في أستلة (acytylate) إنزيم الـ (PG endoperoxide synthetase) فيفقد نشاطه علي الأكسـجة (cyclooxygenase activity) وليس نشاطة البيروكسيدازي peroxidase activity

ويمكـن تصويـر تخليـق البروسـتاجلاندينات (PG)والبروستاسـيكلين (PGI2) والثرومبوكسان (TX) في الشكل التالي :

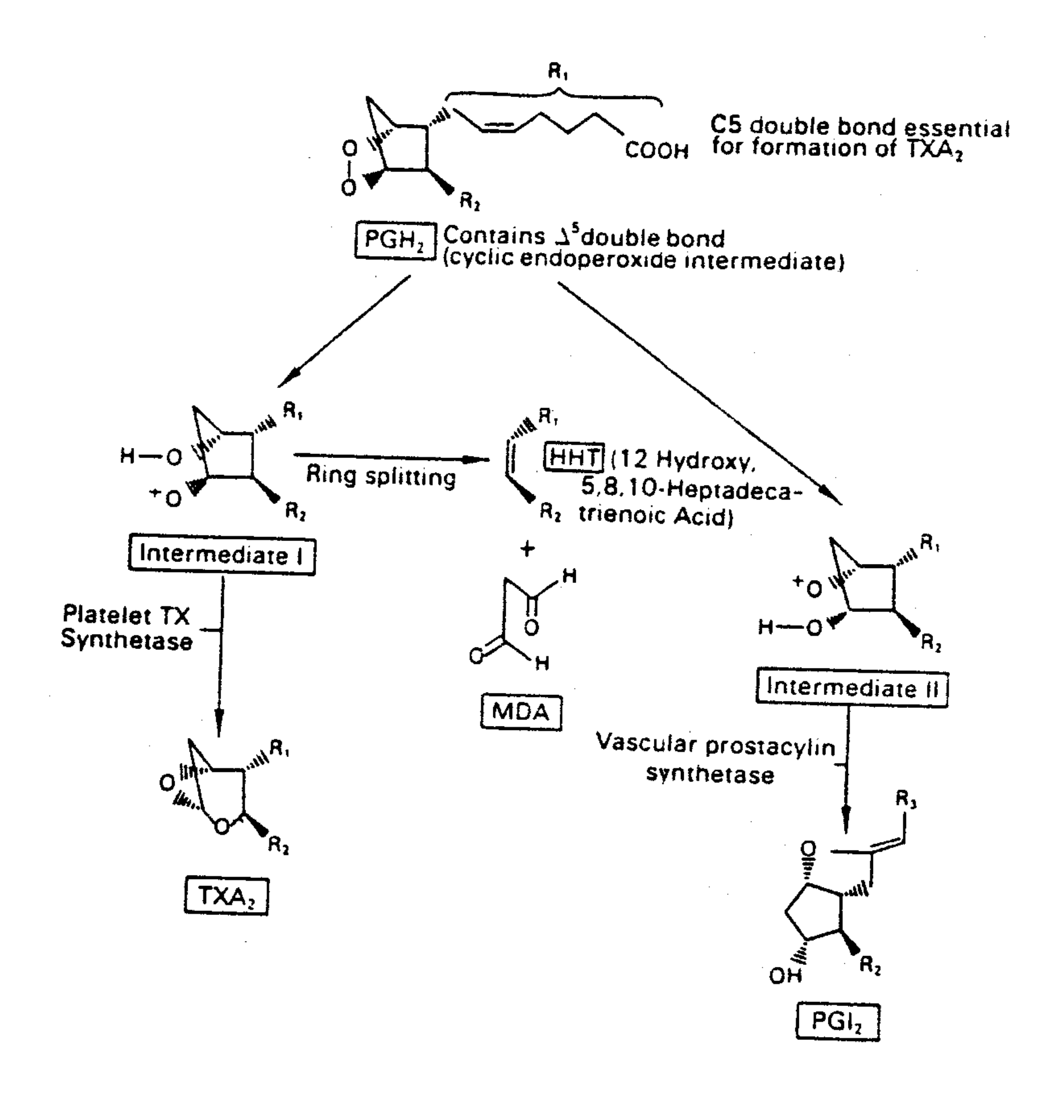


COOH
ARACHIDONIC ACID
20
$2O_2$
+
HEME
PG Endoperoxide synthetase
COOH
PGG_2
O—OH
HEME - TRP
PG Endoperoxide synthetase
COOH
PGH_2
OH
Ring breaking mechanism
COOH
HHT
OH
CH
CH
MDA
PG endoperoxide: TXA isomerase
COOH
TXA_2
OH
H_2O
OH
COOH
HO
OH
TXB_2
HO
COOH
OH
PGD_2
PG Endoperoxide E isomerase
PG Endoperoxide I isomerase (6,9-oxocyclase)
COOH
HO
OH
PGI_2
H_2O
COOH
HO
OH
6-KETOPGF$_{1\alpha}$
COOH
HO
OH
PGE_2
H_2O
COOH
OH
PGA_2
PG Endoperoxide reductase
HO
COOH
HO
OH
PGF$_{2\alpha}$

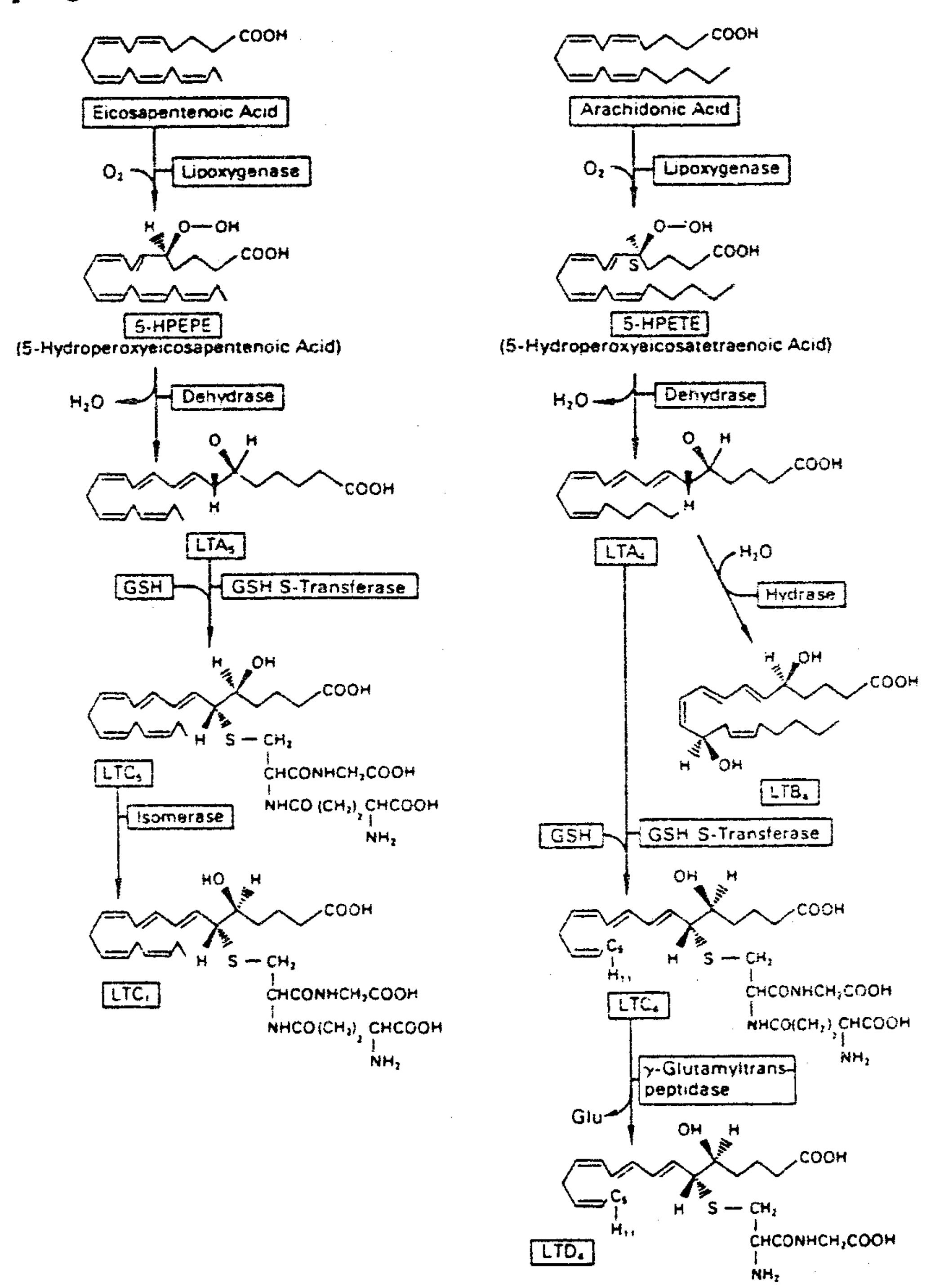
أما الشكل التالي فيصور النظرة العامة في التخليق الطبيعي للبروستاجلاندينات الشائعة وتلك الأقل شيوعا :



ويصور الشكل التالي الميكانيكية المحتمل حدوثها في تكوين الثرومبوكسان من النوع (TXA2) والبروستاسيكلين من النوع (PGI2) من الـ (PGH2) :



ولقد تم إكتشاف قسم جديد من المركبات يسمي الليوكوترينات (Leukotriene LT) تشتق من حمض الأراكيدونيك دون تكوين المركب الوسطي الحلقي البيروكسيدي بل بحدوث تحوير في حمض الأراكيدونيك أو بعض الأحماض الدهنية الأخري كما يتضمن الشكل التالي :



وكما هو واضح في الشكل – يوجد سته ليوكوترينات علي الأقل . ويحتوي الليكوترينات LTC_5 , LTC_4' , LTC_1 علي الجلوتاثيون بينما يحتوي الـ LTC_4 سيستينيل جليسين Cystenylglycine كما تحتوي سلسلة المركبات من النوع (D) علي شق من حمض أميني كبريتي . وكما سبق أن أوضحنا فإنه لا تتكون أي من هذه المركبات عن طريق تكوين المركب الحلقي الوسطي البيروكسيدي بل يتكون مباشرة من تمام تأكسد Peroxidatin الحمض الدهني عند ذرة الكربون رقم ٥ . وتعتبر الليكوترينات نشطة في إحداث إنقباض الشعب الهوائية (bronchoconstriction) في الرئة والممرات الهوائية . ولـذا فهي ذات أهمية حيوية في إحداث الأزمات الربوية (Osthma) .

التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات Metabolism of the prostaglandins :

يتم التمثيل الغذائي للبروستاجلاندينات في مواقع علي التركيب البنائي تختلف بإختلاف البروستاجلاندين أومشابهاته وهو ما يوضحة الشكل التالي . وفيه يصور الشكل (A) التمثيل الغذائي للبروستاجلاندين والشكل (B) التمثيل الغذائي للثرومبوكسانات (TXA_2) والذي يتم تحويله إلي(TXB_2) أما الشكل (C) فيمثل التمثيل الغذائي للبروستاسيكلين (PGI_2) الذي يتم تمثيله إلي ($PGF_1 \propto$) .

A

β-Oxidation

COOH

Ω Oxidation

OH

OH

15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase

Δ13,14-PG Reductase

B

COOH

O

O

OH

TXA2

OH

COOH

HO

O

OH

TXB2

C

COOH

O

OH

OH

PGI2

COOH

O

OH

OH

OH

6-KETO-PGF1α

إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم :

يختلف شدة إرتباط البروستاجلاندينات بالسيرم بإختلاف أنواعها . وترتب البروستاجلاندينات الآدمية تبعا لشدة إرتباطها بالسيرم كالآتي

$$(PGA) > (PGE_1) > (PGF_{2\alpha})$$

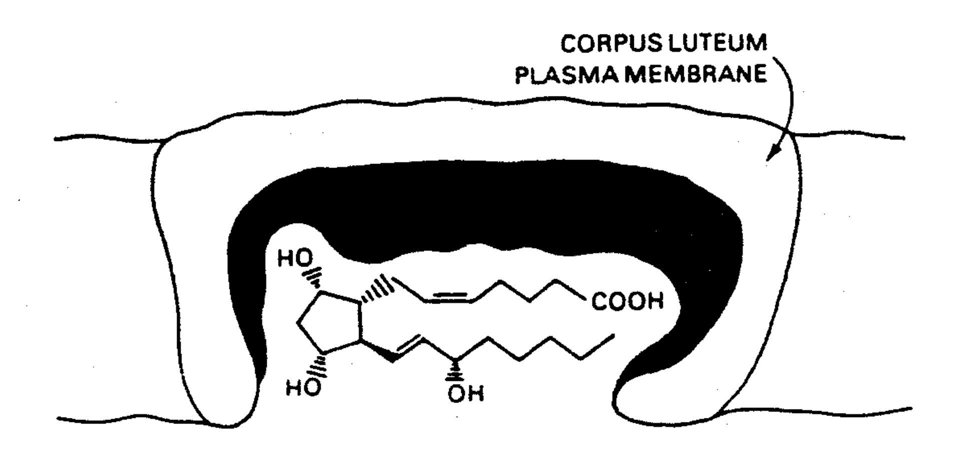
ولما كان ترشيح الـ (PGA_1) يتم ببطء بالمقارن بباقي البروستاجلاندينات فإن ذلك يشير إلي شدة تفاعلها مع سيرم الدم .

مستقبلات البروستاجلاندينات :

لقد أصبح من المتفق عليه وجود مستقبلات البروستاجلاندينات ومشتقاتها علي أغشية الخلايا ذات الإستجابة لفعلها . وتقاس تلك المستقبلات عن طريق قياس قابليتها لتنبيه الـ (adenylate cyclase) أو زيادة نسبة الـ (cAMP) داخل الخلايا .

ويبدو أن هناك نوعان من المستقبلات علي أغشية مختلف الخلايا واحد للبروستاجلاندينات (PGEs) والذي يكون الـ (cAMP) هو رسالته الثانوية والثاني خاص بالبروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) والذي قد يكون رسالته الثانوية هي الـ (GMP) . وتتطابق أو تتماثل مستقبلات البروستاسيكلين (PGI_2) علي غشاء الصفائح الدموية ومستقبلات البروستاجلاندين (PGE) . وعليه تنشأ أهمية الـ (PGI_2) لميكانيكية الصفائح الدموية من الحقيقة القائلة بأن الـ (PGI_2) متاح في تيار الدم علي صورة هرمون في الدورة الدموية ولو بصورة محدودة . ويوجد مستقبل البروستاجلاندين (PGE_1) في الكبد والجسم الأصفر والرحم وخلايا النسيج الدهني وخلايا الغدة التيموسية .

كما تم عزل مستقبل البروستاجلاندين($PGF_{2\alpha}$) من الجسم الأصفر للأغنام .ويمكن تصوير طريقة إرتباطه بمستقبله بالجسم الأصفر في الشكل التالي :



وتوجـد مسـتقبلات خاصـة بالثرمبوكسـان (TX) تختلـف عـن مسـتقبلات البروستاجلاندينات . كما قد يوجد مسـتقبلات خاصة بالليكوترينـات (LTs) حيث أمكن عزل وتنقية مستقبلات للـ (LTC_4) والـ (LTD_4) .

التأثيرات البيولوجية للبروستاجلانديناتThe page

البروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) كعامل إجهاض علاجي Therapeutic Abortion Agent :

عند نهاية فترة الحمل الطبيعية ـ تبدأ الولادة نتيجة زيادة إفراز الكورتيزول الحر من الجنين نتيجة تغيرات مؤقتة في نشاط الهيبوثالاماس الجنيني . وبزيادة هرمون الـ (ACTH) وإنخفاض مستوي السيرم من الـ (Transcortin) يزداد تركيز الكورتيزول الحر في الدورة الدموية بشكل كبير . ويؤدي ذلك إلي حدوث نقص واضح وشديد في معدل تكوين البروجستيرون من البلاسنتا مما يزيد من تنبيه تخليق الإستراديول والبروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) وإفراز الأوكسيتوزين. وتعمل كل هذه التغيرات علي إحداث إنقباضات في الرحم لدفع الجنين إلي الخارج . من ذلك إستعمل الـ ($PGF_{2\alpha}$) كعامل محدث لإجهاض العلاجي عن طريق حقنه في الغشاء الأمينوني (Interamniotic injection) إما منفردا أو بعد خلطة بالأوكسيتوزين أحيانا . وتبدو أن خلايا الرحم تحتوي علي مستقبلات الـ ($PGF_{2\alpha}$) غير أنه لا يعرف حتي الآن طريقة إرتباط الـ ($PGF_{2\alpha}$) بمستقبلة ولا الطريقة التي يتم بها إحداث الإستجابة في الخلايا بعد حدوث ذلك الإرتباط . غير أنه يبدو أن هذا الإرتباط ينشط معدل دخول أيونات الكالسيوم وزيادة تركيزها في سيتوبلازم الخلية الرحمية مما يؤدي إلي زيادة قدرة الخلايا العضلية علي الإنقباض .

تأثير البروستاجلاندين (PGE_2) علي البنكرياس :

لقد أثبتت المعلومات الحديثة علي قدرة الـ (PGE_2) علي تنبيه إفراز الجلوكاجون والإنسيولين إذا حقن بمعدلات صغيرة (ميكرومول) . وحيث أن إفراز الجلوكاجون يسبق إفراز الإنسيولين فإن إفراز الإنسيولين قد يكون نتيجة تأثير إفراز الجلوكاجون أكثر من كونه نتيجة الإستجابة للـ (PGE_2) . وقد يكون للبروستاجلاندين المذكور تأثير ناقل لمنبهات الجلوكاجون المعروفة .

تأثير البروستاجلاندين علي الجهاز العصبي الذاتي :

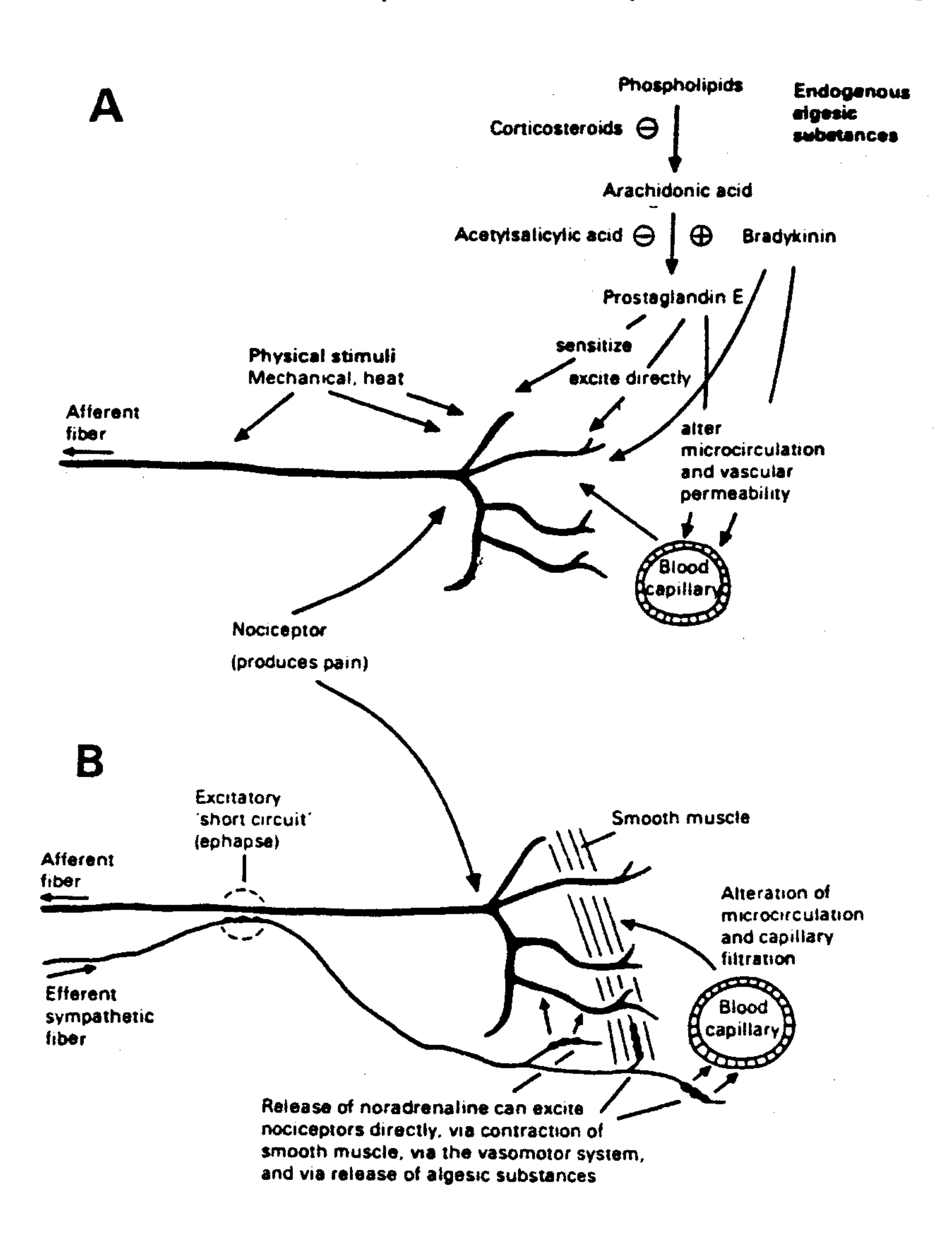
يسبب تنبيه الأعصاب السمبثاوية إفراز البروستاجلاندينات (PGEs) . وتثبط الـ (PGEs) عملية الإنتقال الأدرينيرجي (adrenergic transmission) عن طريق تثبيط الإستجابة للناقلات العصبية الأدرينية (adrenergic transmitter) علي مستوي ما بعد الإتصال . كما يثبط إفراز الناقل العصبي من نهايات العصب . وتظهر البروستاجلاندينات (PGFs) تأثيرات عكسية فهي عادة تزيد أو تقوي إستجابات النهايات العصبية للنورإبينفرين . ويمكن للـ (PGF2∝) من تسهيل إفراز الإبينفرين من نخاع غدة فوق الكلية .

البروستاجلاندينات وميكانيكية حدوث الشعور بالألم :

تعتبر ميكانيكية حدوث الشعور بالألم من العوامل اللازمة لإستمرار الحياة والبقاء . حيث يعتبر الألم الحاد نذير للكائن الحي لسرعة البحث عن أسباب حدوث الألم وعلاج تلك الأسباب . أما الألم المزمن فهو أكثر تعقيدا . إلا أن تقسيم الألم إلي حاد ومزمن يسهل الهدف من دراسة الألم .

وتحدث مستقبلات الألم - عند تهيجها بواسطة منبه مولم فعال - الألم عن طريق الألياف العصبية الواردة (afferent nerve fibers) كما يتضح من الشكل التالي الذي يوضح مستقبل الألم (nociceptor) وطريقة إنتقال الألم . ويوضح الجزء (A) منه مستقبل الألم والظروف البيئية . وتمثل مستقبل الألم من الناحية التشريحية تفرعات شجيرية (arborization) لليفة عصبية واردة تتميز بقدرتها علي التنبيه أو التهيج (excitability) نتيجة تأثير تنبيهات طبيعية وإفراز داخلي لمواد مؤلمة (algesic) . وقد تكون لتلك المواد تأثير غير مباشر حيث تظهر هذا التأثير عند وجود كمية دقيقة جدا منها في الدورة الدموية (microcirculation). وتسهل معظم تلك المواد مثل الـ (bradykinin) عمليات تخليق البروستاجلاندين مما يزيد من تأثير الإفرازات المحدثة للألم. ويمكن لتلك الإفرازات المحدثة للألم من تثبيط تخليق الـ (PGE)

أما الجزء (B) من الشكل فيمثل مستقبل الألم وبيئة وميكانيكية التأثيرات السمبثاوية المحتملة والتي تسبب إثارة ذلك المستقبل . ويمكن للألياف العصبية السمبثاوية الصادرة (sympathetic efferents) إثارة مستقبلات الألم تحت ظروف معينة .



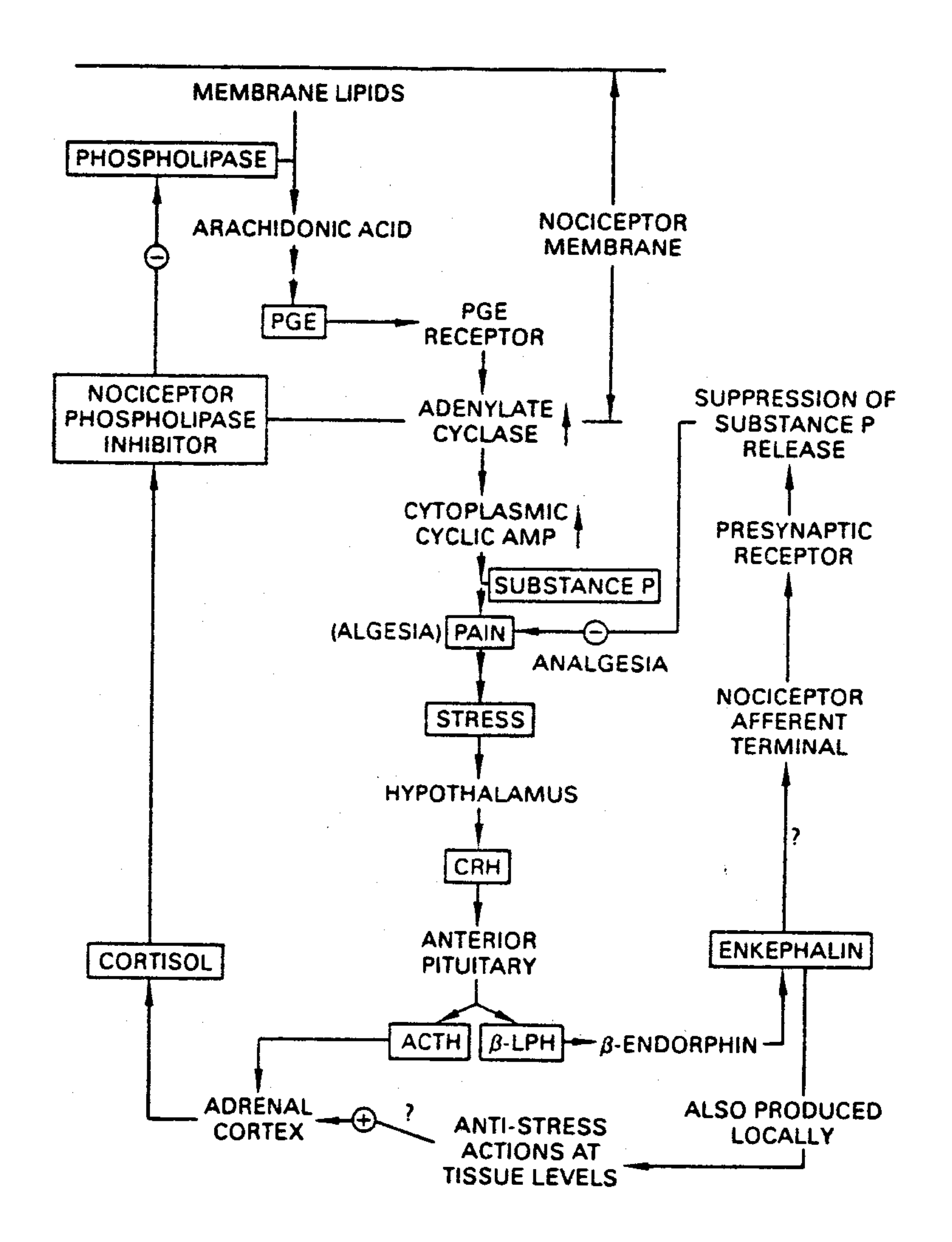
من ذلك نري أن لكثير من المواد الكيميائيـة القـدرة علـي إثـارة مسـتقبلات الألم أو تهيئتها لنقل بعض المثيرات الأخري (A) مما يودي إلي إحداث الألم . وتشمل تلك المركبـات والـتي تفـرز داخليـا (Endogenous) علـي البروسـتاجلاندين (PGE) والـبراديكينين (Bradykinin) ويشار إليها علي أنها المواد المحدثة للإحساس بالألم (algesic substances) أو العوامل المحدثة للألم . كما تعتبر المادة (P) (Substance P) من ضمـن مـواد هـذه المجموعـة . ويعتقد أن هذه المـادة عبـارة عـن نـاقل لإشـارات الألم . ويتـم إفرازهـا مـن مسـتقبلات الألم الموجودة عند نهاية العصب . ويزداد درجة إشتعال الألم أو الإحساس به حسب درجة أو فترة حدوث المنبه. ويمكن للبروستاجلاندينات والعوامل الأخري المحدثة لـلألم (algesics) إحـداث الألم بوضوح عند وضعها علي جلد الإنسان . ويمكن للبروستاجلاندين (PGE₂) خفض قدرة مستقبلات الألم والمنبهـات الأخـري مثـل الحـرارة . ويكـون تأثير البروسـتاجلاندينات علـي مستقبلات الألم - علي ما يبدو - من خلال قدرتها علي تنبيه adenylate cyclase ومستوي الـ (cANP) والتي لها علاقة مباشرة بإحداث الألم .

ويحدث الألم نتيجةحدوث منبه مؤدي إلي الإلتهاب أو الجرح أو أي منبه عصبي آخر وتحدث جميعها إفراز الأحماض الدهنية المكونة للبروستاجلاندينات مـن فوسـفوليبيدات الغشـاء الخلوي . ويخلق البروستاجلاندين بواسطة نظام إنزيمي خاص (PG synthetase system) . يختلط البروستاجلاندين (PGE) المتكون بالغشاء الخلوي ويرتبط بمستقبلاته محدثـا تنبيـه إنزيـم الـ(adenylate cyclase) الذي يعمل علي رفع مستوي الـ (cAMP) . ولم يعرف حـتي الآن ما إذا كان الـ (cAMP) لازما لإحداث الألم أو لإفراز مادة معينـة (Substance P) أومـا إذا كان الـ (PGE) مجرد عامل محدث لتغيرات في غشاء مستقبل الألم تودي إلي تهيجه . غـير أن إرتفاع مستوي الـ (cAMP) يحدث الألم بطريقـة أو بـأخري . كمـا أنـه إذا إستمر الألم فإنـه يودي إلي إحداث إستجابة إجهادية (Stress response) عن طريق الهيبوثالاماس الـذي يفـرز هرمون الـ (CRH) لينبه إفراز هرمون الـ (ACTH) من النخـامية الغـدية وبالتالي ينبة إفراز

الكورتيزول من قشرة غدة فوق الكلية . ويتكون بالإضافة إلي هرمون الـ (ACTH) هرمون البيتا ليبوتروبين (β - Lipotropin) بكميات متكافئة ويتحول إلي هرمون الإنكفالين (enkephalin) عن طريق البيتاإندورفين (β - endorphin) ويرتبط الإنكفالين بمستقبل علي غشاء الخلية الذي إما أنه يتكامل مع مستقبل البروستاجلاندين (PGE) بطريقة معينة أو يكون رسالة ثانوية تضاد تأثير الـ (cAMP) .

وقد يؤدي إرتفاع مستوي الكورتيزول في الدورة الدموية إلي تكوين عديد ببتيد يعرف باللبيوكورتين (Lipocortin) (وزنه الجزيئي حوالي ٤٠٫٠٠٠) في نفس الخلية التي تم فيها تكوين البروستاجلاندينات (PGEs) والذي يثبط إنزيم الـ (Phospholipase A2) وبالتالي يوقف تخليق البروستاجلاندينات (PGEs) المحدثة للألم . غير أن ذلك يتم بطريقة أبطأ من إحداث الألم بتأثير الإنكفالين . ويوجد بالإضافة إلي ذلك إرتباط عصبي بين الهيبوثالاماس ونخاع غدة فوق الكلية الذي يفرز الإبينفرين (epinephrine) والإنكفالينات (enkephalins) بكميات كبيرة . غير أنه من غير المعروف وظيفة إنكفالينات النخاع فقد يكون لها تأثير موجب مضاد للألم وآثار إجهاده عن طريق تأثيرها علي الأعصاب الطرفية .

ويمثل الشكل التالي تصور لنموذج لتأثيرات البروستاجلاندينات (PGEs) مقابل الإنكفالين (enkephalins) والجلوكوكورتيكويدات (glucocorticoids) في إحداث الألم . وتلخص معلومات هذا الشكل ما سبق أن أوضحناه رغبة منا في زيادة الإيضاح .



MEMBRANE LIPIDS
PHOSPHOLIPASE
ARACHIDONIC ACID
NOCICEPTOR MEMBRANE
PGE
PGE RECEPTOR
NOCICEPTOR PHOSPHOLIPASE INHIBITOR
ADENYLATE CYCLASE
SUPPRESSION OF SUBSTANCE P RELEASE
CYTOPLASMIC CYCLIC AMP
PRESYNAPTIC RECEPTOR
SUBSTANCE P
(ALGESIA)
PAIN
ANALGESIA
STRESS
NOCICEPTOR AFFERENT TERMINAL
HYPOTHALAMUS
?
CRH
ANTERIOR PITUITARY
ENKEPHALIN
CORTISOL
ACTH
β-LPH
β-ENDORPHIN
ADRENAL CORTEX
?
ANTI-STRESS ACTIONS AT TISSUE LEVELS
ALSO PRODUCED LOCALLY

تأثيرات البروستاجلاندينات المضادة للتأثيرات الكلوية الرافعة لضغط الدم :

تفرز الكاتيكولامينات كإستجابة لبعض المنبهات (مثل الخوف) محدثـة إفـراز الرينـين من خلايا مجاورات الكريات الكلوية (Juxtaglomerular) . ينبه الرينين تكويـن الأنجيوتنسين II مما يسبب إرتفاع ضغط الدم الناشئ عن إرتفاع إنتاج الألدوستيرون وزيادة معدل إمتصاص أيونات الصوديوم وإنقباض جدر الأوعية الدموية . ويودي إرتفاع ضغط الدم إلى [illegible] سوارد الدم إلي نخاع الكلي فيزداد إفراز البروستاجلاندين من نوع الـ ([illegible]) أو الـ (PGE_2) .

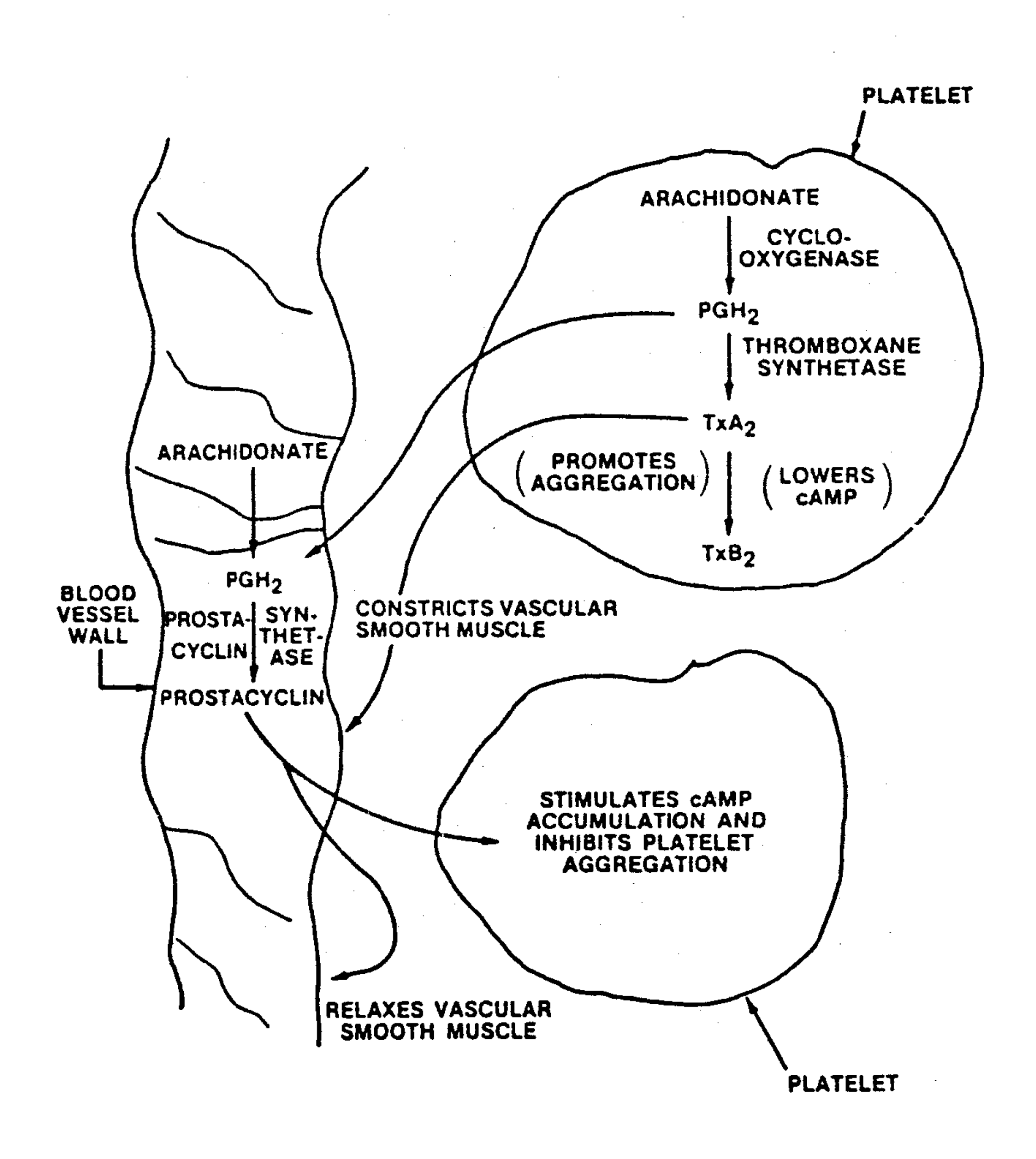
تأثير البروستاجلاندينات علي نظام الصفائح الدمويه (the platelet system) :

يظهـر كـل مـن البروستاسـيكلين (PGI_2) Prostacyclin والثرومبوكسـان Thromboxane $(TX\ A_2)$ تأثيرات متضادة كما يتضح من الجدول التالي :

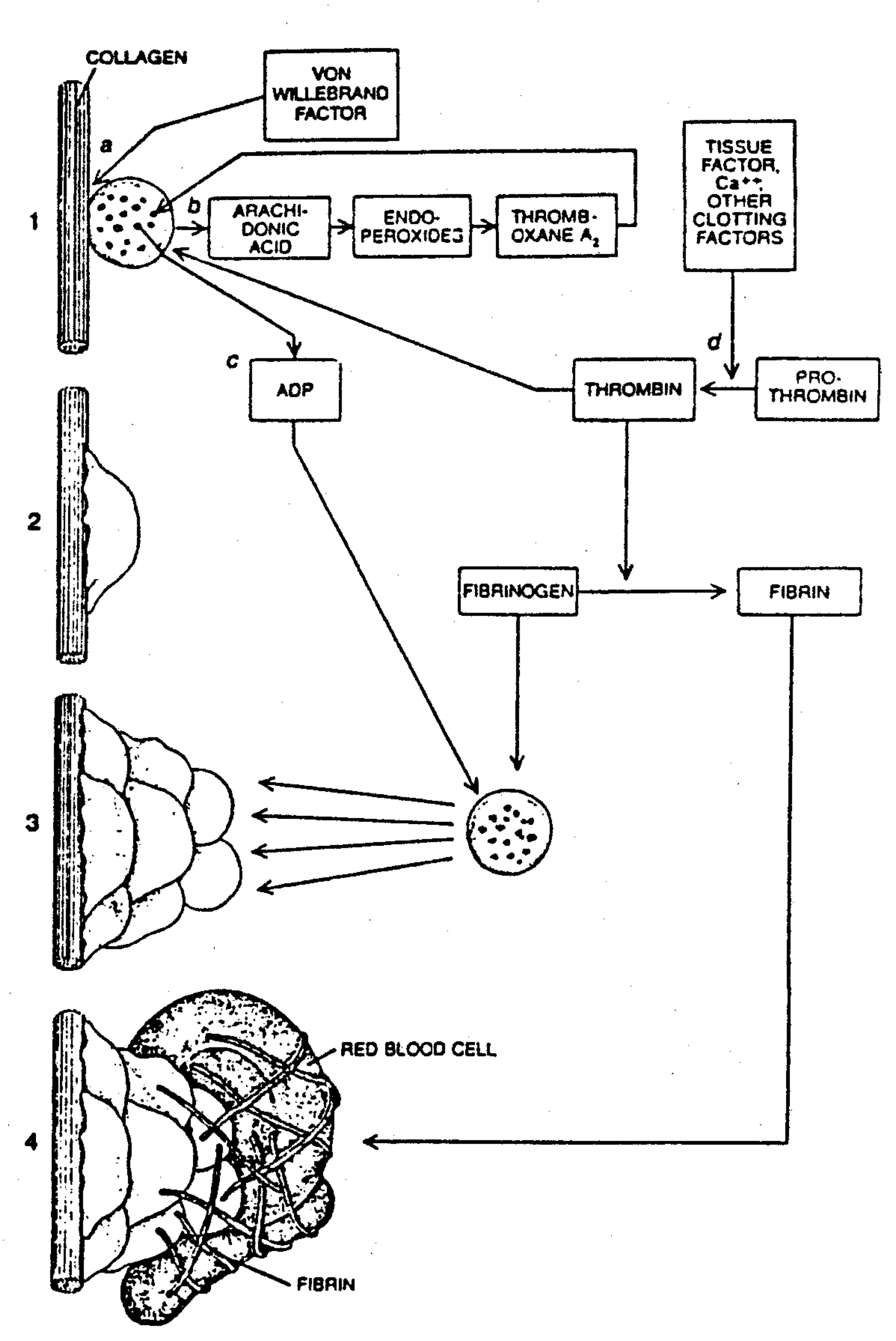
التأثـير	Thromboxane $(TX\ A_2)$	Prostacyclin (PGI_2)
تجمع aggregation الصفائح الدموية	تنبـه	تثبـط
الشرايين التاجية	إنقباضها	إنبساطها
ضغط الدم	ترفـع	تخفـص

وتعتبر الجروح والتعرض للكولاجين في جدر الأوعية الدموية كافية لإحداث تجمع للصفـائح الدموية . حيث يتم خروج أو إفـراز الأراكيدونـات (arachidonate) مـن أغشـية الصفـائح الدموية فيتم إنتاج الثرومبوكسان $(TX\ A_2)$ Thromboxane . يحـدث الثرومبوكسـان إفـراز أيونات الكالسيوم من مخازنها داخل الجسم فيرتفع تركيزها . ويسبب هذا الإرتفاع في تركيز أيونات الكالسيوم تثبيـط إنزيم الـ adenylate cyclase الـذي يتم تكوينـه طبيعيـا بفعـل البروستاسيكلين (PGI_2) Prostacyclin الموجـود بـالدورة الدمويـة والمخلـق في جـدر الأوعيـة الدموية . كما ينبه إرتفاع أيونات الكالسيوم أيضا إفراز حبيبات كثيفة (dense granules)

من الصفائح الدموية غنية بالـ (ADP) والسيراتونين (seratonin) . يرتبط الـ (ADP) بالصفائح الدموية فيجعل سطحها لزجا مما يودي إلي تجمعها . ويمكـن تمثيـل مـا سبق في الشـكل التـالي الذي يبين نموذج للثبات الذاتي للصفائح الدموية في الإنسان .



وتتكون السدة المانعة للنزيف Hemostatic plug ــ التي تساعد في عملية إعادة تكوين الأنسجة المقطوعة نتيجة للجروح ـ من الصفائح الدموية . ويمثل الشكل التالي خطوات تكوين هذه السدة المانعة .



ويبين الشكل السابق التفاعلات المعقدة والحادثة بين مكونات الصفائح الدموية والمواد الأخري المشتركة في تكوين السدة المانعة للنزيف والجلطات (Thrombi) والتي يمكن تقسيمها إلي :

١) يثبط إتصال الصفائح الدموية بالكولاجين في وجود عامل (von willebrand factor) المشار إليه بالحرف(a)خطوات التفاعل (b) الذي ينبه إفراز الـ (ADP)من الحبيبات الكثيفة (c) .

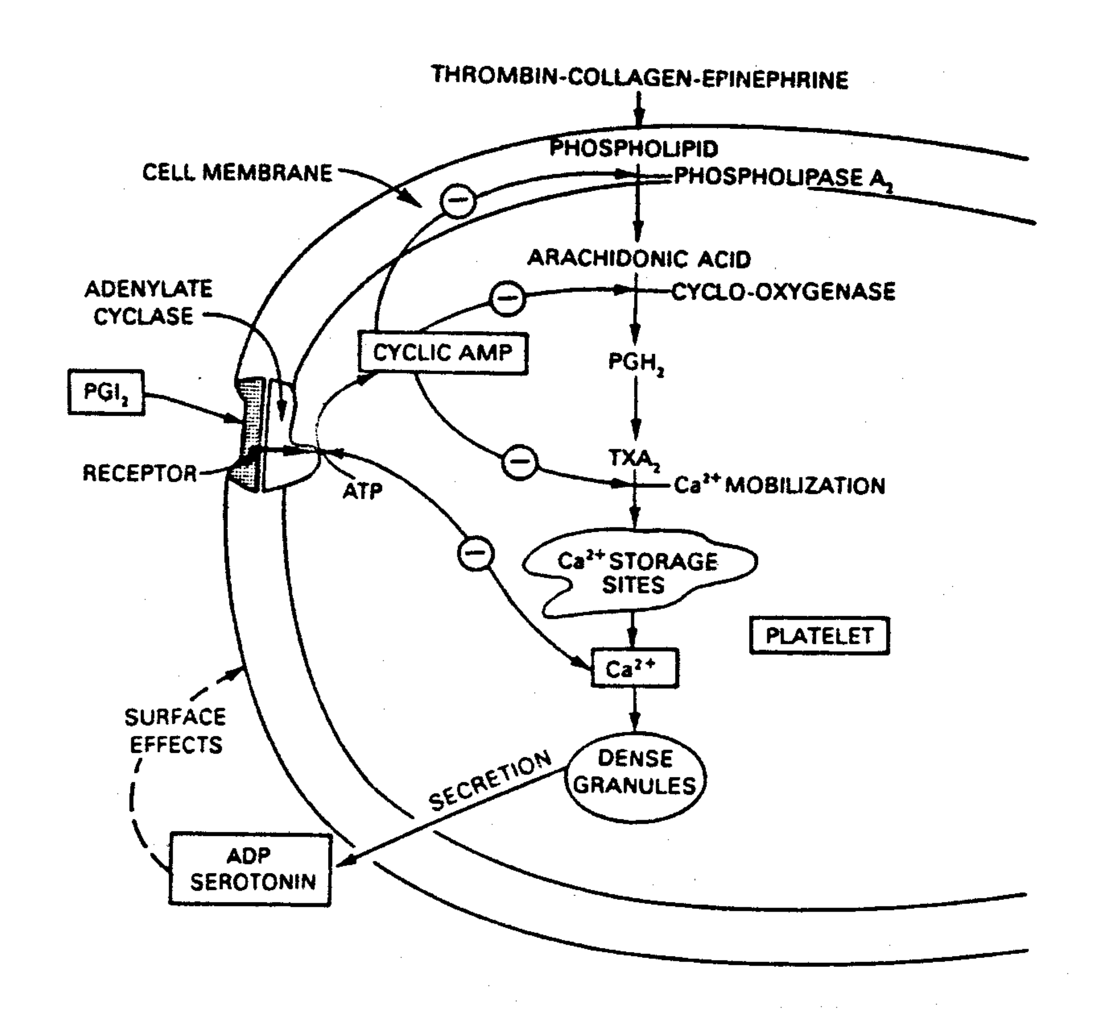
٢) يتغير شكل تلك الصفائح الدموية حيث تمتد خارج الكولاجين وتفقد إحتوائها علي الحبيبات (degranulates) .

٣) ويتم في الوقت نفسه سلسلة من الخطوات تشمل عامل النسيج (tissue factor) وأيونات الكالسيوم والعوامل الأخري المحدثة للجلطة حيث تحول البروثرومبين (Prothrombin) الموجود في البلازما إلي ثرومبين (Thrombin) (تفاعل (d)) الذي يتكون أيضا علي سطح الصفائح الدموية . وينبه الثرومبين المتكون الفيبرينوجين (fibrinogen) الموجود في البلازما والصفائح الدموية حيث يحوله إلي فيبرين (fibrin) .

٤) تقوم خيوط الفيبرين المتكونة بتقوية السدة المانعة للنزيف. وعند هذا الحد تنتهي الخطوات المانعة للنزيف أو تستمر لتكوين جلطة (Thrombus) كبيرة تحتوي علي كرات دموية حمراء .

وتحت الظروف الطبيعية وعندما لا يكون هناك أي منبه لإنتاج الثرومبوكسان Thromboxane ($TX A_2$) في الصفائح الدموية ينبه البروستاسيكلين (PGI_2) Prostacyclin بإستمرار إرتفاع الـ (cAMP) في الصفائح الدموية الذي يثبط بدوره إنتقال أيونات الكالسيوم المخزنة داخليا ونشاط إنزيم الـ (Phospholipase A_2) وإنزيم الـ Cyclooxygenase .

ويصور الشكل التالي العلاقات بين المنبهات المؤثرة علي جدار خلية الصفيحة الدموية (الثرومبين ـ الكولاجين ـ الإبينفرين) والثرومبوكسان ($TX A_2$) وأيونات الكالسيوم والبروستاسيكلين (PGI_2) وإنزيم الـ adenylate cyclase .



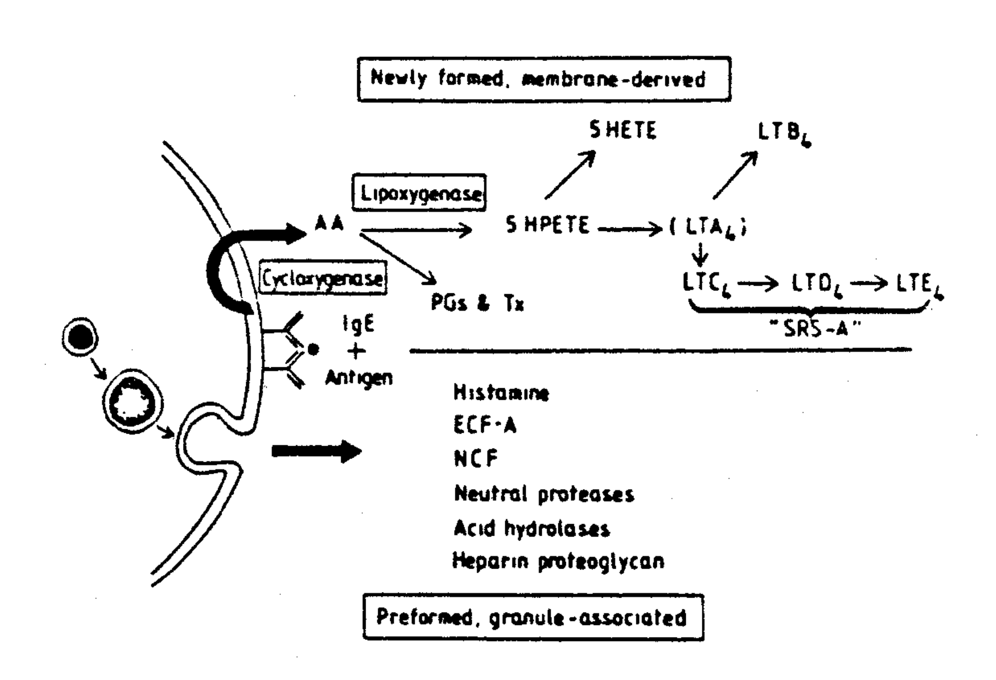
الليوكوترينـــــات **Leukotriens** :

لقـد ظهـر حديثـا أن لليوكوترينـات أهميـة خاصـة في تقـدم معلوماتنـا عـن بعــض الأمراض مثل الربـو التنفسـي (Asthma) . ويمكـن تعريـف الليوكوترينـات علـي أنهـا المـواد الأساسية التي تبطئ تفاعل مواد الحساسية (anaphylaxis) مثل الـ (SRS or SRS-A) . والليوكوترينات شديدة الإرتباط بتفاعلات زيادة الحساسية مباشرة .ويسبب الـ SRS - الـذي أمكن عزله من رئة الخنزير والإنسان - بطء الإستجابات الإنقباضية . أما الـSRS-A - الـــذي

يتكون من الأراكيدونات ـ فله قدرات شديدة وفعالة في إنقباض الشعب الهوائية في الرئـة لمـدة طويلـة . وتوصـف مركبـات الـــ SRS علـي أنهـا ليوكوترينـات(LTs) . ولقـد تم عـزل الليوكوترينات (LTA), (LTB) , (LTC) من الخلايا الدموية البيضاء المتعددة الأنوية في الأرنب

الليوكوترينات والربو LT and Asthma :

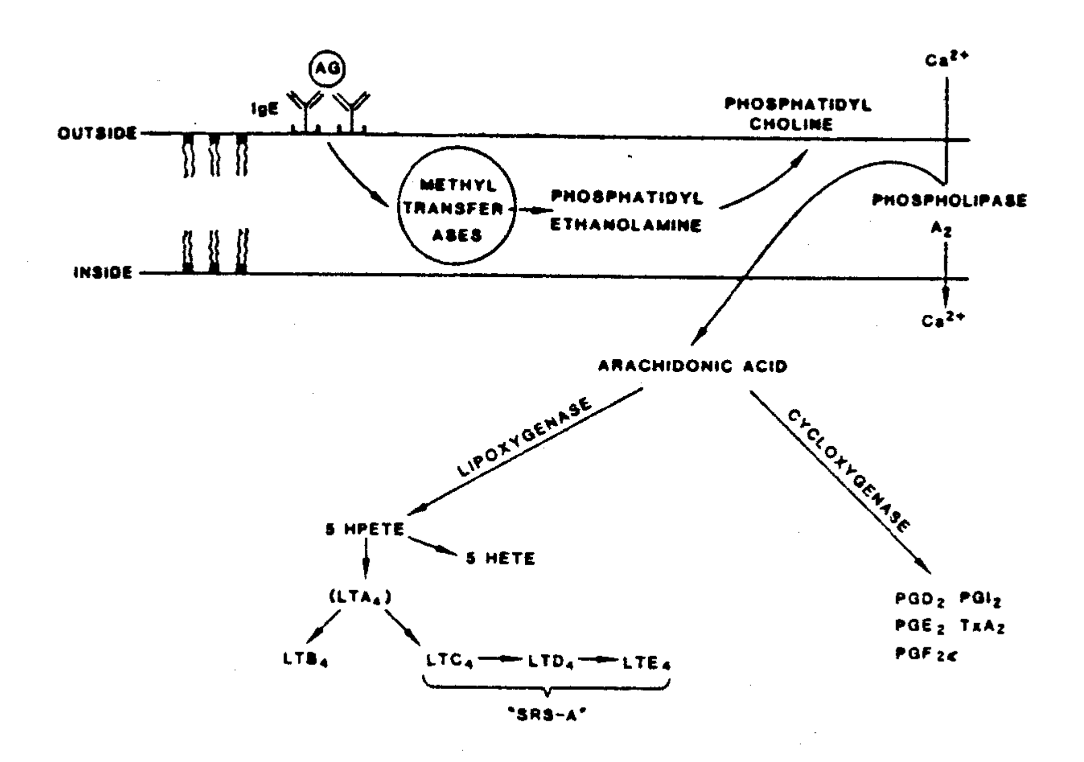
الربو مرض معقد يحدث ـ إلي حد ما ـ نتيجة ضيق حاد في الممرات الهوائية التنفسية وتنتـج العوامـل الوسـيطة ذات الأدوار المختلفـة في إحـداث أعـراض هـذا المـرض مـن الخلايـا الصارية للشعب الهوائية (mast cells in bronchus) . وتؤثـر تلـك العوامـل الوسـيطة ــ إمـا بطريقة مباشرة ـ علي أنسجة الممرات الهوائية أو بطرق غير مباشرة تشمل تجديد الخلايا الملتهبة . وقد تتكون بعض تلك العوامل داخل الخلية الصارية بينما يتكون البعض الآخـر مـن الغشـاء البلازمي وتشمل المجموعة الأخيرة الليوكوترينات (LTs) والتي تلعب دورا جوهريا في الربـو أو ضيق التنفس . ويمكن تلخيص هذين القسمين من العوامل الوسيطة في الشكل التـالي الـذي يمثل العوامل الوسيطة الناتجة من الخلايا الصارية (mast cells) المحدثة لزيادة الحساسية .



ويعتبر الهستامين أحد الإفرازات الرئيسية للخلايا الصارية والتي يحدث ـ تجريبيا ـ زيادة سريعة ووقتية في مقاومة الممر الهوائي الناتج من تأثير الهستامين علي العضلات الملساء للشعب الهوائية . . وتشمل الإفرازات الأخري علي عامل الحساسية المعروف بإسم (eosinophil chemotactic factor ECF -A) وعامل الحساسية المعروف بإسم (Neutrophil chemotactic factor NCF) والعوامل الأخري المذكورة في الشكل السابق .

تنتج العوامل المتكونة في الغشاء الخلوي من الحمض الدهني الأراكيدونيك والذي يتم إفرازه من الغشاء بواسطة تأثير إنزيم الـ ($Phospholipase A_2$) علي الفوسفاتيديل كولين (Phosphatidyl - choline) والفوسفوليبيدات الأخري . وعندما يتفاعل الألرجين (Allergen) مع الجلوبيولين المناعي(Ig E) في الغشاء الخلوي يتم تنشيط إنزيمات الـ (Methyltransferases) التي تحفز تحويلPhosphatidylethanolamin إلي Phosphatidylcholine الذي يحدث تغيرات في الغشاء تؤدي إلي فتح بوابات أيونات الكالسيوم فتدخل تلك الأيونات من خارج الفراغ البين خلوي لتعمل علي خروج حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي وتخلق البروستاجلاندينات (PGs) أوالبروستاسيكلين (PGI_2) أو الثرومبوكسان (TX) من هذا الحمض في وجود إنزيم (cyclooxygenase) أو تكوين الليوكوترينات (LT) من الأحماض الدهنية الغير هيدروكسيلية (nonhydroxy fatty acids) في وجود أنزيم الـ (Lipoxygenase)

ويمكن تصوير ذلك في الشكل التالي الذي يوضح التفاعلات الحادثة في الغشاء الخلوي والمؤدية إلي تحرير حمض الأراكيدونيك من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي وتكوين أوتخليق البروستاجلاندينات ومشابهاتها .



ولقد نالت الليوكوترينات (Lts) إهتماما خاصا في السنوات الأخيرة لأنها تملك أنشطة خاصة بالمادة التي لها القدرة علي التفاعل البطيء مع أي مادة تنتج من دخول مركبات غريبة في الجسم والتي تسبب الحساسية (slow reacting substance of anaphylaxis) . ويعتبر الحمض الدهني (hydroperoxyeicosatetraenoic acid 5 -HPETE) الحمض الطليعي المكون للليكوترينات . وتحتوي الليكوترينات علي مجموعة (5-hydroxy) وثلاثة روابط ثنائية إقترانية (conjugated) . وبدائل قطبية أخري مثل الجلوتاثيون glutathion (GSH) كما في الليوكوترين (LTC_4) وتحتوي أكثر الليوكوترينات فعالية علي رابطة زوجية من النوع (cis) ورابطتين من نوع (trans) . ويمكن ترتيب الليوكوترينات من حيث فاعليتها في إحداث

إنقباض العضلات الناعمة كما يلي :

. $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$

وللبروستاجلاندينات والثرومبوكسينات الأخري تأثير علي العضلات الملساء حيث تعمل الـ TXA_2 , $PGF_2\alpha$, PGD_2 علي إنقباض تلك العضلات بينما للـ PGE_2 تأثير باسط قليلا لتلك لعضلات . وللبروستاجلاندينات PGE_2 , PGD_2 , PGI_2 تأثيرات أخري علي نفاذية الهستامين والبراديكينين bradykinin وعليه فبينما يسبب الهستامين إنقباض إنتقالي لعضلات الرئة في الإنسان فإن الليوكوترينات LTC_4 , LTD_4 تسبب طول الإستجابة وربما تمثل عوامل ضيق التنفس .

ويمكن تقسيم إعاقة الشعب الهوائية bronchial obstruction إلي ثلاثة مراحل :

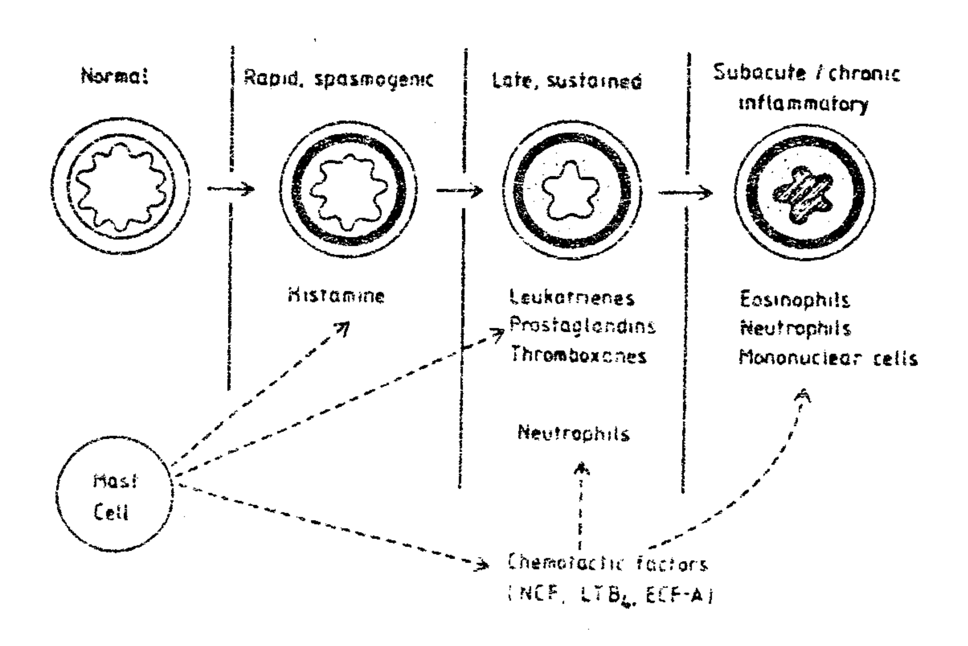
١) مرحلة الإنقباض السريع Rapid spasmogenic phase

٢) مرحلة الإنقباض المستمر Sustained phase

٣) مرحلة الإلتهاب التحت حاد Subacute inflammatory phase

وقد تحدث تلك المراحل الثلاثة في تتابع بعد بدء إفراز عوامل الخلايا الصارية الناتجة من تفاعل الألرجين (allergen) والجلوبين المناعي (Ig E) أومنبهات غير مناعية أخري مثل العدوي والمجهود أو التنشيط التكميلي complement activation .

ويمكن تصوير تلك المراحل في الشكل التالي الذي يصور عوامل الخلايا الصارية الوسيطة وإعاقة الممرات الهوائية في حالة حدوث ضيق التنفس الشعبي .



وقد تحدث المرحلة الأولي (الإنقباض السريع) نتيجة تأثير الهستامين . بينما ترتبط مرحلة الإنقباض المستمر أو الحاد بالليوكوترينات . وترتبط المرحلة الأخيرة بتنشيط الخلايا الصارية . وقد تلعب الليوكوترينات دورا في تفاعلات المرحلة الأخيرة طالما كانت هناك إنقباضات مستمرة في العضلات الملساء للشعب الهوائية . ويمكن تثبيط تفاعلات المرحلة الأخيرة بواسطة الجلوكوكورتيكويدات والتي تعمل علي منع إفراز حمض الأراكيدونيك بتشجيع تخليق الليبوكورتين (Lipocortin) وهو عديد ببتيد مثبط لإنزيم الفوسفوليباز (Phospholipase A2) كما سبق أن ذكرنا .

الغـــدة التيـــموسيـــة

Thymus Gland

مقدمـــــة :

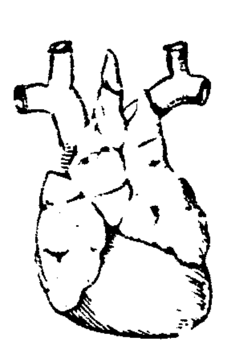
تلعب الغدة التيموسية والعديد من عديدات الببتيد التي تنتجها خلاياها دورا هرمونيا هاما في تنظيم المناعة في الجسم . ويؤثر العدد الهائل من العوامل التي تنتجها الخلايا المشتقة مـن الغدة التيموسية ـ بدرجة أو بأخري ـ علي تخليق أو إنتاج الجلوبيولين المنـاعي بواسـطة الخلايـا المنتجة للأجسام المضادة (antibody) .

وقد تنتج الغدة التيموسية مركبات خاصة تنظم إفراز هرمونات بعض الغدد الأخري مثل إفراز هرمون البرولاكتين من خلايا الـ (Lactotrops) في النخاميـة الغديـة . وعليـه فـإذا كانت الغدة التيموسية تنظم إفراز هرمونات النخامية الغدية ، لذا فمـن الممكـن حـدوث هـذا النوع من التنظيم عن طريق ميكانيكية التأثيرات الإغتذائية العكسية (Feedback regulation) الذي يمكننا ـ في حالة البـرولاكتين ـ مـن تفسير ظـاهرة زيـادة مسـتواه في حـالات حـدوث الإجهاد (stress) .

موقع الغدة وشكلها الظاهري :

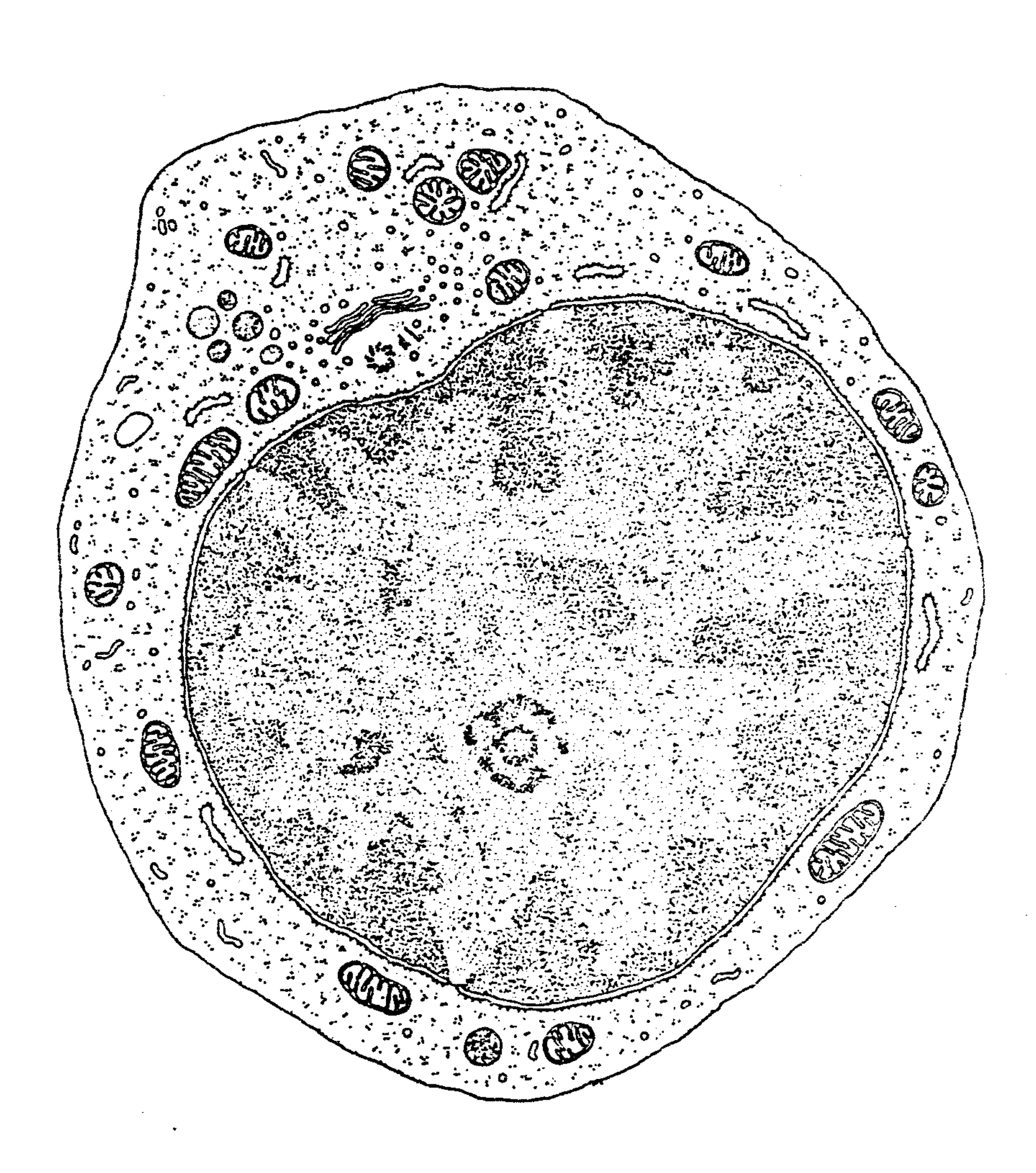
تقع الغدة التيموسية عند مؤخرة الرقبة ومقدمة الصدر . وتمتـد علـي جـانبي القصبـة الهوائية . أما في الإنسان فتقع الغدة فوق القلب . ويختلف شكل الغدة من جنس حيوانـي إلي آخر . فهي في الطيور مثلامكونة من عدة فصوص حمراء اللون ممتدة علي جانبي العنق . ووزن الغدة النسبي كبير نسبيا عند الميلاد إذ يتراوح وزنها في عجول الأبقار مـن ٤٥٠ : ٦٠٠ جـم عند عمر ٥ :٦ أسابيع أما وزنها المطلق فكبير عند النضج الجنسي .

تنمو الغدة وتتطور في مراحل النمو الأخيرة . وتستمر بعد الميلاد ولمدة عـدة أسـابيع تبدأ بعدها في الإضمحلال بتقدم العمر . وتبقي فترة بسيطة بعد النضـج الجنسـي ثـم تتلاشـي نهائيا . أما في الإنسان فتبدأ الغدة في الإنكماش تدريجيا بعد الولادة .ويرتبط معدل الإنكمـاش في حجم الغدة بتقدم العمـر نتيجـة لـتزايد نشـاط قشـرة غـدة فـوق الكليـة وزيـادة مسـتوي هرمونات الجلوكوكورتيكويدات في الدورة الدموية . وخلايا الغـدة التيموسـية حساسـة جـدا لتأثيرات الجلوكوكورتيكويدات عن طريق وجود مسـتقبلاتها علـي تلـك الخلايـا . لـذا تبـدأ الغدة التيموسية في الإضمحلال (involute) تحـت تأثـير هـذه الهرمونـات . ويوضـح الشـكل التالي موقع وشكل الغدة التيكوسية في الإنسان حديث الولادة .



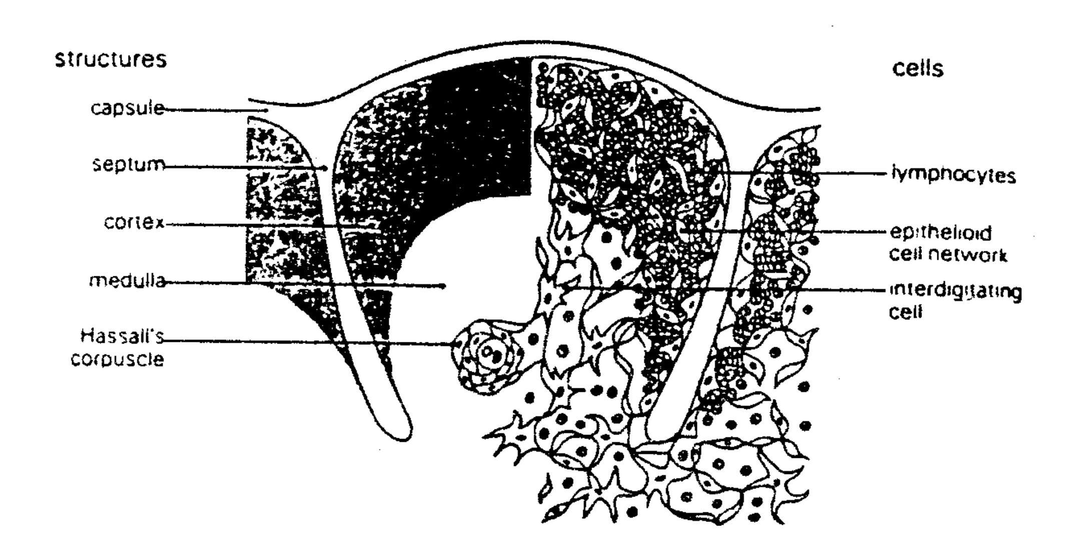
وتحاط الغدة التيموسية بكبسولة من نسيج ضام رقيق . وتنقسم إلي فصين رئيسـيين وينقسم كل فص من هذه الفصوص إلي فصيصات عديدة تنفصل عن بعضها بحاجز (septum) من نسيج ضام رقيق هو في الحقيقة إمتداد داخلي من نسـيج الكبسـولة . وهـو يحمـل الأوعيـة الدموية . ويتكون كل فصيص من هذه الفصيصات من قشـرة رقيقـة خارجيـة ـ تتكـون مـن خلايا طلائية شديدة الصبغ تشبه خلايا النسيج الليمفـاوي للعقـد الليمفاويـة العاديـة وتسـمي بالخلايا التيموسية (thymocytes) ـ يليها نخاع مكون من خلايا سائبة ضعيفة الصبغ نسبيا .

وفيما يلي شكلا يصور تركيب خلية الغدة التيموسية (thymocyte) المثالي كما يظهر تحت المجهر الإلكتروني . ومنه يظهر مدي التماثل بين تركيب الخلية التيموسية والخلايا الليمفاوية .



التركيب الخلوي للغدة التيموسية :

يصور الشكل التالي التركيب الخلوي للغدة التيموسية



ويمكن تمييز طبقتين واضحتين تحت الكبسولة (capsule) وهي القشرة (cortex) من الخارج والنخاع من الداخل . وتتكون القشرة من شبكة من خلايا طلائية (epitheliod cell network) يتخللها خلايا ليمفاوية (lymphocytes) وتصبغ خلايا القشرة بلون داكن عند إستعمال صبغة الهيماتوكسلين أيوسين (hematoxylin eosin) أما النخاع فيتكون من خلايا سائبة باهتة اللون عند إستعمال نفس الصبغة .

منشأ الغدة وتطورها :

تنشأ الغدة نتيجة حدوث نمو خارجي للخلايا الطلائية للجيوب الخيشومية الثالثة والرابعة (third and fourth brancial pouches) . وتكون الغدة التيموسية لجنين الإنسان ليمفاوية - في الغالب - وتظل علي هذا النحو أثناء مرحلة الطفولة بعدها تبدا المكونات الليمفاوية في التناقص تحت تأثير جلوكوكورتيكويدات قشرة غدة فوق الكلية(علي ما يبدو) .

وقد تشتت الخلايا الليمفاوية أو تموت داخل الغدة التيموسية أو تكون الأعضاء الليمفاوية الطرفية . وتكون الفصوص لب الغدة . ولا تصبح تراكيب الفصوص واضحة قبل الشهر الثالث من الحمل (في الإنسان) . وحتي ذلك الوقت تبدو الغدة التيموسية كأنها عضو طلائي (epithelial organ) . وتحاط الفصوص الغدية بكبسولة مكونة حواجز من نسيج ضام.

وظائف الغدة التيموسية البيولوجية :

تدل الدراسات التي أجريت لمعرفة التأثيرات البيولوجية للغدة التيموسية علي أنها ذات علاقة وثيقة بتكوين الأجسام المناعية (antibodies) والخلايا الليمفاوية (lymphocytes) في الجسم . فلقد وجد أن نزع الغدة في الفئران حديثة الولادة يؤدي إلي نقص في الخلايا الليمفاوية وضعف تطور الجهاز الليمفاوي وفقد المقدرة علي تكوين الأجسام المناعية وأنواع معينة من الأنتيجينات (antigens) . بينما يؤدي إستئصال الغدة في الحيوانات البالغة إلي إضمحلال الخلايا الليمفاوية مع عدم التأثير علي مقدرة الحيوانات علي إنتاج وتكوين الأجسام المناعية بطريقة طبيعية .ولقد أمكن إستعادة مقدرة الحيوانات ـ المنزوع غددها التيموسية ـ علي إنتاج وتكوين الأجسام المناعية بطريقة طبيعية بعد زرع الغدة بها . ويؤدي حدوث الحمل في الفئران المنزوعة الغدة إلي إستعادة مقدرتها علي تكوين وإنتاج الأجسام المناعية . مما يدل علي أن إفراز الغدة التيموسية للجنين ينتقل إلي الأم عن طريق المشيمة حيث يلعب دورا رئيسيا لإستعادة مقدرة الأم علي تكوين الأجسام المضادة .

مما تقدم بني الرأي الذي يرجح أن للغدة التيموسبة المقدرة علي إفراز مادة نفاذة غير خلوية (non-cellular defusible material) قد تنتقل إلي الأم . ولقد دفع ذلك الكثير من الباحثين لتفسير التأثر البيولوجي للغدة التيموسية علي أساسين هما :

١) قدرة الغدة التيموسية علي إنتاج نوع معين من الخلايا المناعية تنتقل وتتجمع في الأنسجة الليمفاوية الطرفية .

٢) قدرة الغدة التيموسية علي إفراز هرمون خاص هو هرمون التيموسية (thymic hormone) له دور رئيسي وهام في إحداث تضاعف وإنضاج الخلايا المناعية في مناطق الجسم .

وأيا كان الراي - فقد أصبح ثابتا الآن وجود دور هام ورئيسي للغدة التيموسية في تنظيم الجهاز المناعي بالجسم . لذا يجدر بنا إستعراض طبيعة هذا الجهاز المناعي قبل البدء في شرح دور الغدة التيموسية في هذا المجال .

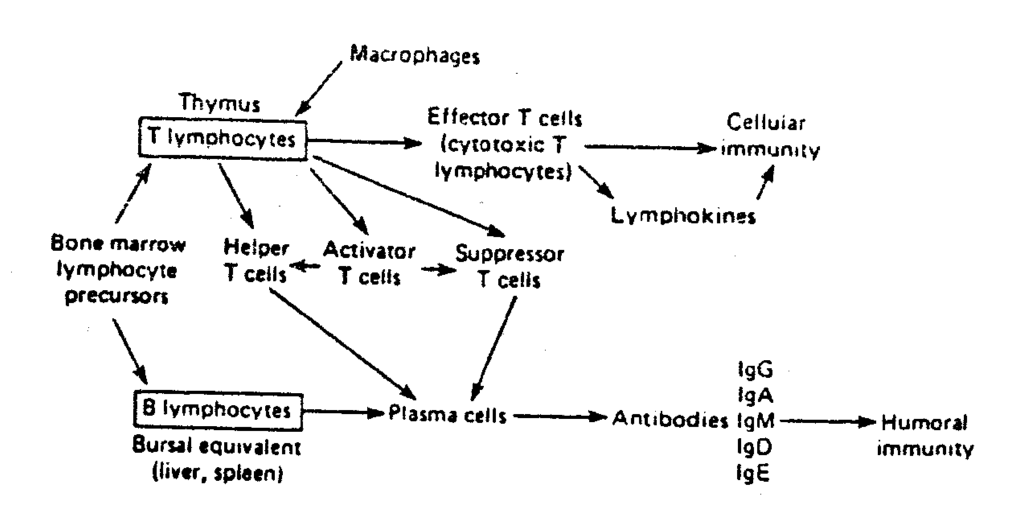
طبيعة الجهاز المناعي بالجسم :

يمكن تقسيم الجهاز المناعي بالجسم إلي قسمين :

١) المناعة الخلطية Humoral Immunity ٢) المناعة الخلوية Cellular Immunity

ويستجيب كلا النوعين من المناعة لأي بروتين أو جسم غريب (Antigen) . ويكون جزء الجاماجلوبيولين (gamma globulin)من الأجسام المضادة في البلازما (plasma antibody) آلية المناعة الخلطية (Humoral mechanism) بينما يشار إلي نواتج الخلايا الليمفاوية من الليمفوكينازات (lymphokinases) مثل الإنترليوكينات (interieukins) علي أنها المناعة الخلوية (Cellular Immunity) وتعمل المناعة الخلطية (Humoral Immunity) علي وقاية الجسم من العدوي البكتيرية بينما تولد المناعة الخلوية تفاعلات الحساسية (allergic reaction) ورفض زرع الأنسجة الغريبة أو الخلايا السرطانية .

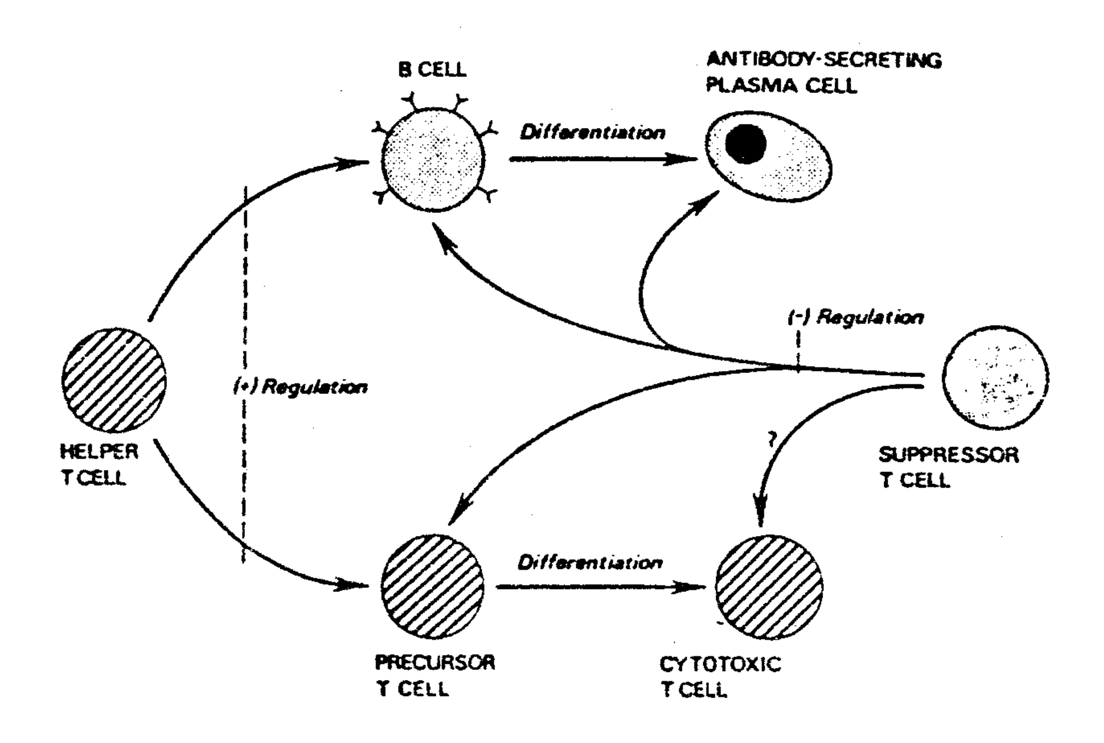
ويوضح الشكل التالي تطور أجهزة المناعة .



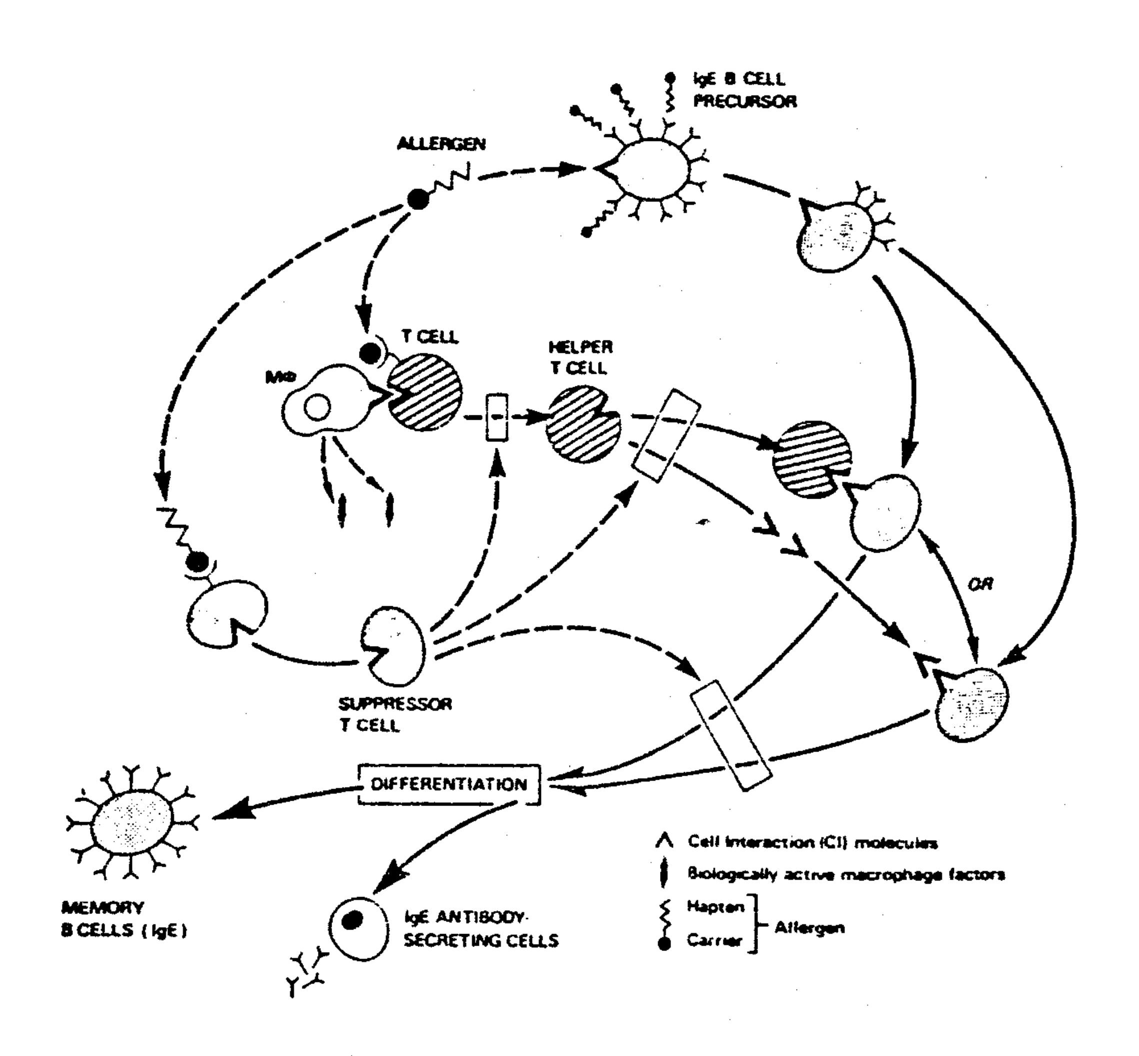
وتتخصص الخلايا الطليعية لتصبح خلايا ليمفاوية تنشأ من كيس الصفار (Yolk sac) في البويضـة ثم تجد طريقها داخل كيس الجنين المتكون حيث تكون تلك الخلايا الغـدة التيموسية ثم تتطور إلي خلايا (T) تحت التأثير المنبه لهرمونات الغدة التيموسية التي تمثل المناعة الخلوية .

وتعتبر خلايا (B) طلائع خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضـادة . أما خلايا (T) فهي خلايا تنشأ من الغدة التيموسية تنتج العديد من العوامل المنبهة لخلايا (B) [illegible] الخلايا المناعية ـ الناتجة من خلايا (B) ـ لإنتاج الأجسام المضادة علي العديد من العوامل المنبهة بالإضافة إلي نسخ العديد من العناصر الوراثية لإنتاج الجلوبيولـين المنـاعي . وتنشأ خلايـا (T) المساعدة (helper T cells) من خلايا (T) التي تنشأ من الغدة التيموسية. وتقوم تلـك الخلايـا المساعدة بإظهار أنشطة تنبيهية للجهاز المناعي بالجسم .

ويلخص الشكل التالي التأثيرات التنظيميـة لخلايـا (T) الليمفاويـة (Tlymphocytes) للجهاز المناعي . وعلي يسار الرسم توجد خلايا (T) المساعدة (helper T cell) والتي يمكنهـا تنظيم خلايا (B) إيجابيا حيث ينبه تميزها إلي خلايا البلازما الناضجة المفرزة للأجسام المضادة (antibody - secreting plasma cells) . كما يمكن للخلايا المساعدة أيضا تنظيم تحول طلائع خلايا (T) (Precursor T cells) إلي خلايا (T) السامة (Cytotoxic T cells) . أما المجموعة الثانية من خلايا (T) فهي خلايا (T) المانعة (suppressor Tcells) وهي الموجـودة علي يمـين الرســم . وهـي الخلايـا القـادرة علي التنظيـم السـلبي لتكويـن خلايـا (B) الليمفاويـة (B iymphocytes) أوطلائع خلايا (T) السامة (precursors of cytotoxicT lymphocytrs) إمـا بطريق مباشر عن طريق تدخلها في نشاط خلايا (T) المساعدة التي تسهل عمليات تميزها كمـا تثبط خلايا (T) المانعة للوظيفة الإفرازية خلايا البلازما المنتجة للأجسام المضـادة (علي يمـين الرسم من أعلي) .



وتحتوي الغدة التيموسية علي خلايا (T) الليمفاوية والتي تنتج عوامل تنظيم تكويـن الجلوبيولينات المناعية (Immunoglobulins Ig) بواسطة خلايـا (B)الليمفاويـة.تدخـل خلايـا (T) إلي الدورة الدموية من الغـدة التيموسـية كمـا تدخـل خلايـا (B) مـن نخـاع العظـام . وتشارك الخلايا الأكولة (Phagocytic cells) في عمليات المناعة كما يظهر من الشكل التالي .



فعند دخول إي مادة غريبة في الجسم (الأنتيجين) تنتج خلايا (B) الجلوبيولينات المناعية تحت تأثير خلايا (T) المساعدة . وترتبط الأجسام المضادة على سطح خلايا (T) وتلك الناتجة من خلايا (B) بالجسم الغريب مكونا مركب ينتقل إلي الخلايا الأكولة لهضم الجسم الغريب .

تركيب هرمونات التيموسية وتأثيراتها البيولوجية :

تفرز الغدة التيموسية ستة ببتيدات علي ـ الأقل ـ يطلق عليها التيموسينات(Thymosins)
نقـدم عرضـا بأوزانهـا الجزيئية (MW) وخصائصهـا الكيميائيـة (chemical properties)
ومصادرها (origin) في الجدول التالي وهو الجدول رقم ٣ المأخوذ عن :
D.W.Wara, Thymic hormones and the immune system. *Adv. Pediatr.* 28,236,1981

Compound	MW	Chemical properties	Origin
Thymosin fraction 5	1000–15,000	Family of heat-stable, acidic polypeptides	Bovine thymus
Thymosin α_1	3108	28 amino acid residues, p*I* 4.2	Bovine thymus + synthetic
Thymopoietin	5562	49 amino acid residues, heat stable, p*I* 5.2	Bovine thymus + synthetic
Thymopoietin pentapeptide		Amino acid residues, 32–36 in thymopoietin	Synthetic
Thymic humoral factor	3200	31 amino acid residues, heat labile, p*I* 5.7–5.9	Bovine thymus
Serum thymic factor	857	9 amino acid residues, heat labile, p*I* 7.3	Mouse, pig serum

وتتميز كل تلك الببتيدات بكونها حامضية يتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٨٠٠ : ١٥٫٠٠٠.
وتنتج هذه الهرمونات في الغدة التيموسية . وتنظم تطور الجهـاز الليمفـاوي المعتمدعلـي الغـدة
التيموسية حيث تساهم الغدة التيموسية في تنظيم المناعة بالجسم .ولقد تم تحديد صفات وتتابع
الأحماض الأمينية في الـ (Thymocin α_1) والـ (Thymosin β_4) وعديد الببتيد Polypeptide β_1

ويصور الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية لكل من الـ (Thymosin α_1) والـ(Thymosin
β_4) والـ Thymopoietin II وعامل التيموسية (FTS) Facteur thymique serique

THYMOSIN ALPHA$_1$

Ac-Ser Asp Ala Ala Val Asp Thr Ser Ser Glu Ile Thr Thr Lys Asp Leu Lys Glu Lys Lys Glu Val Val Glu Glu Ala Glu Asn

THYMOSIN BETA$_4$

Ac-Ser Asp Lys Pro Asp Met Ala Glu Ile Glu Lys Phe Asp Lys Ser Lys Leu Lys Lys Thr Glu Thr Gln Glu Lys Asn Pro Leu Pro Ser Lys Gly Thr Ile Glu Gln Glu Lys Gln Ala Gly Glu Ser

THYMOPOIETIN II

Ser Gln Phe Leu Glu Asp Pro Ser Val Leu Thr Lys Glu Lys Leu Lys Ser Glu Leu Val Ala Asn Asn Val Thr Leu Pro Ala Gly Glu Gln Arg Lys Asp Val Tyr Val Gln Leu Tyr Leu Gln Thr Leu Thr Ala Val Lys Arg

FTS

Glx Ala Lys Ser Glx Gly Gly Ser Asn

ويشابه عديد الببتيد (Polypeptide β_1) مركب الـ (ubiquitin) . ويبين الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية للـ (ubiquitin) الذي تم إكتشافه كعديد ببتيد للغدة التيموسية وللعديد من أنواع الأنسجة بالجسم .وينتج هذا البروتين في الكروماتين بعد إقترانه بالهستون.ولا يعرف علي وجه التحديد وظيفته الفسيولوجية.ولقد تم توصيفه من ناحية أخري علي أنه مماثل لعديد الببتيد الثابت حراريا التابع لنظام تحليل البروتين والذي يلعب دورا هاما في تكسير البروتين الخلوي . لذا لا يعتبر الـ (ubiquitin) ـ طبقا لتلك الإستنتاجات ـ من هرمونات الغدة التيموسية .

1 … 10 … 20

NH_2-Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu Val Glu Pro Ser

30 … 40

Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln

50 … 60

Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn

70

Ile Gln Lys Glu Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg-COOH

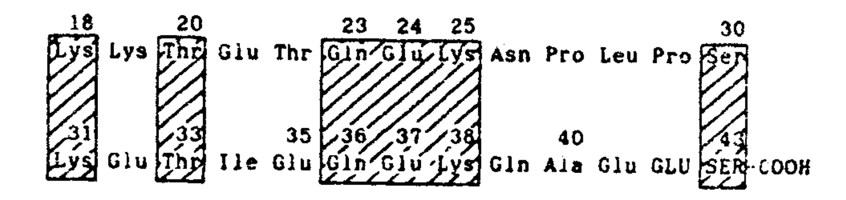
التيموسين α1 (Thymosin α1) :

وهو أول عديد ببتيد تم عزله من مستخلصات الغدة التيموسية للأبقار . وهو نشط جدا في عمليات خلايا (T) المناعية كما يعدل من نشاط إنزيم الـ Deoxynucleotidyl transferase وتقفل النهاية الأمينية له بمجموعة أسيتيل . ولا يوجد بينه وبين أي هرمون أو عامل آخر مماثل أو تشابه . كما لا يوجد أي تشابه في تتابع الأحماض الأمينية بين تركيبه وتركيب أي بروتين آخر . ولقد أظهرت الدراسات الأكثر حداثة إعتبار الـ α Prothymosin هرمون الغدة التيموسية الحقيقي وأن الـ (Thymosin α) ما هو إلا جزء صغير ناتج من التحليل البروتيني . وكما سبق أن أوضحنا في الشكل السابق فإنه قد تم تحديد صفات أربعة ببتيدات تيموسية يبدو أن لا صلة بينهم من حيث تتابع الأحماض الأمينية في تركيبها .وتشير تعدد الببتيات ذات التراكيب الكيميائية المختلفة التي ينتجها النسيج الواحد إلى إمكانية أن يكون لكل ببتيد منهم وظائف خاصة به في النظام المناعي بالجسم أكثر من كونهم يشتركون في أنشطة مشتركة .

التيموسين β4 (Thymosin β4) :

للتيموسين β4 وزن جزيئي ٤٩٨٢. يقفل الحمض الأميني عند طرفه الأميني أيضا بمجموعة أسيتيل .ويعدل هذا البروتين من نشاط إنزيم الـ Deoxynucleotidyl transferase . كما يؤثر على الخلايا الجزعية الليمفاوية (lymphoid stem cells) وعلى عمليات النضج المبكرة للخلايا الليمفاوية المعتمدة على الغدة التيموسية . ولا يوجد أي تشابه أو تماثل في تتابع الأحماض الأمينية بينه وبين أي بروتين آخر غير أنه يوجد إزدواج داخلي في تتابع تلك الأحماض كما يتضح من الشكل التالي:

1 5 10 15
Acyl-Ser Asp Lys Pro Asp Met Ala Glu Ile Glu Lys Phe Asp Lys Ser Lys Leu



ويعتبر التيموسين β_4 هرمون التيموسية المميز . ويظهر في العديد من الأنسجة . ولا يوجد له أي طليع ولكن يصحب إفرازه في الثدييات ببتيد آخر هو التيموسين β 10 . ولقد أظهر Horecker أن كل من التيموسين β 10 و التيموسين β_4 ليسا هرمونات ببتيدية مفرزة .

ويعتبر التيموسين β_3 ببتيد آخر يرتبط كليه بالتيموسين β_4 إلا أنه يختلف في النهاية الكربوكسيلية له . ووزنه الجزيئي ٥٥٠٠ . وقد يكون جزء أصغر ناتج من التيموسين β_4 .

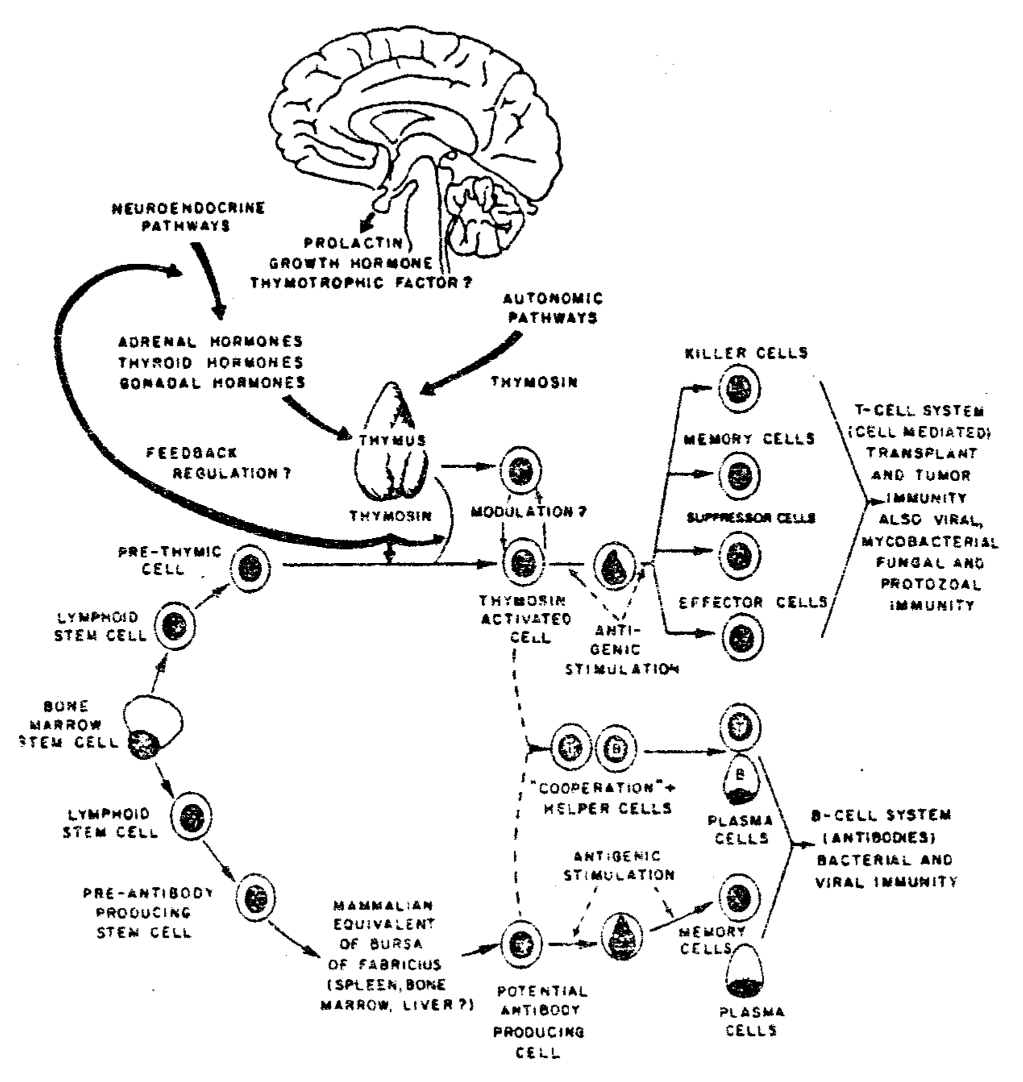
التأثيرات البيولوجية والجزيئية للثيموسينات :

تبدأ التيموسينات في التأثير قبل وأثناء تكوين الخلايا التيموسية . فيبدأ تأثير الـ (Thymosin α_1) والـ (Prothymosin α) أثناء المراحل المبكرة والمتأخرة من نضج الخلايا التيموسية .

ويوجد الـ (Thymosin α_1) في الخلايا الطلائية لنخاع التيموسية والخلايا المغطية لسطح القشرة. بينما يوجد كل من الـ(thymosin β_3 and β_4) في الخلايا المغطية لسطح القشرة .

وتشير نتائج الدراسات الحديثة أن الجهاز العصبي الذاتي والجهاز العصبي الهرموني هما الجهازان المنظمان للنظام المناعي في الجسم . وتلعب الغدة التيموسية دورا هاما في تنظيم الجهاز العصبي المركزي للنظام المناعي في الجسم. ويلخص الشكل التالي التفاعلات بين الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System (CNS) والتيموسية العصبية الهرمونية Neuroendocrine thymus . وفيه يفترض إحتواء سطح الخلايا الطلائية المنتجة للتيموسين علي مستقبلات كولينية Cholinergic receptors كما توجد مستقبلات كولينية (Cholinergic) وبيتاأدرينية (β adrenergic) علي سطح خلايا (T) الليمفاوية . ولقد تم إيجاد مستويات محسوسة من الحمض gamma aminobutyric acid وهو ناقل عصبي neurotransmitter معروف في الغدة التيموسية . بالإضافة إلي التنظيم العصبي فإن العديد من الهرمونات أصبحت معروفة الآن بكونها تقوم بتنظيم إنتاج الغدة التيموسية. فيزيد هرمون النمو من مستويات الـ (Thymosin α_1) .كما أن لهرمون الـ (TSH) نفس التأثير . كما يوجد

إرتباط معنوي بين الجلوكوكورتيكويدات وإنتاج الثيموسين .

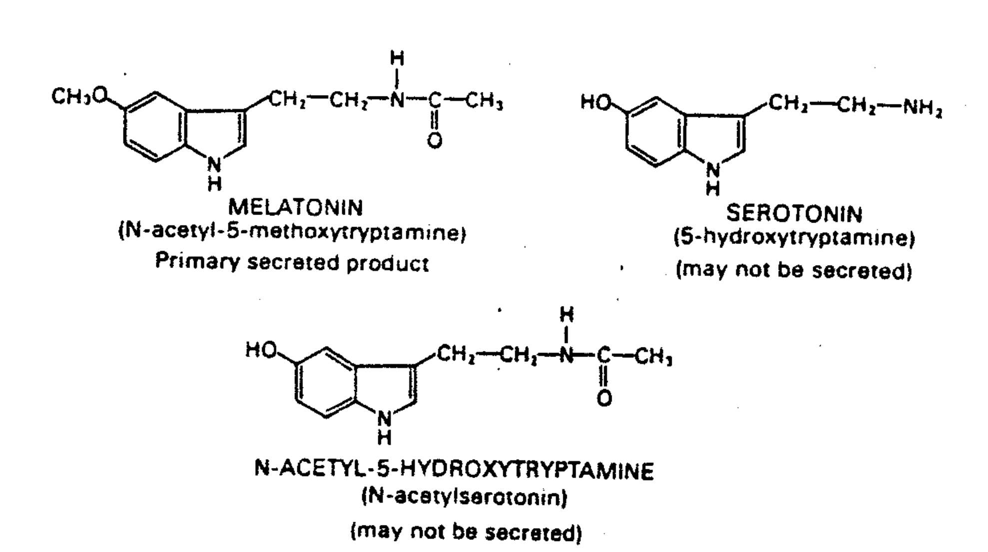


ويقوم التيموسين ـ علي ما يبدو ـ بتنبيه مستويات الـ (cGMP) في الخلايا التيموسية كما ينبه دخول الكالسيوم داخل تلك الخلايا . وتعتمد زيادة مستوي الـ (cGMP) علي زيادة مستوي الكالسيوم . ولا يؤثر الثيموسين علي مستويات الـ (cAMP) . ومن المحتمل أن يزيد مستوي الـ (cAMP) تحت تأثير التيموسين أثناء الخطوات الأولي لتطور الخلايا التيموسية بينما يشارك كل من الـ (cGMP) والكالسيوم أثناء الخطوات النهائية من عمليات تميز تلك الخلايا .

الغدة الصنوبرية Pineal gland

مقـــــــــدمة :

تعتبر الغدة الصنوبرية فريدة ـ إلي حد ما ـ فيما يتعلق بحجم التغير الذي يميز تطورها النشوئي . فهي في البرمائيات عضو مستقبل للضوء (Photoreceptive organ) أساسا . غير أنها تطورت في الحيوانات الراقية من كونها عضو مستقبل للضوء إلي كونها غدة تنتج هرمونات تستقبل الإشارات الضوئية الواصلة إليها من العيون الجانبية والأعضاء السمبثاوية . وتشمل نواتج الغدة الصنوبرية علي الميلاتونين (Melatonin) والميثوكسي إندولات (Methoxyindols) والسيراتونين (seratonin) والأسيتيل سيراتونين (acetylseratonin)



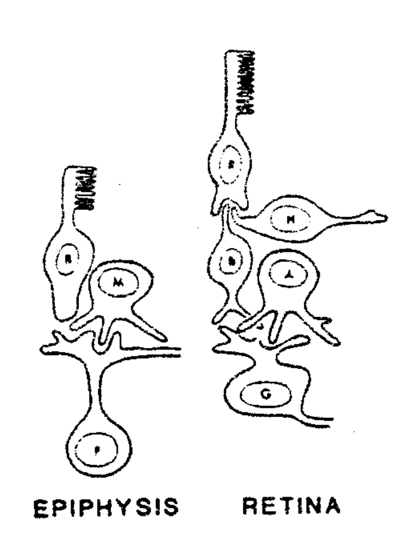
بيد أن كثيرا ما يذكر الفازوتوزين (Vasotocin) علي أنه من نواتج الغدة الصنوبرية . و لم يصبح من الواضح حتي الآن إمكانية تخليق كمية محسوسة من الفازوتوزين في الغدة الصنوبرية من عدم . ويعتمد تخليق الميثوكسي إندولات (Methoxyindols) علي الضوء أوالإظلام . ويبدو أن تلك الهرمونات مسئولة عن تنظيم الأنشطة التناسلية الموسمية .

وتختلف النظرة الي أهمية هذه الهرمونات من ناحية التأثيرات الفسيولوجية . وهناك إتجاه إلي الإعتقاد بأن الميلاتونين هو المادة الأساسية النشطة التي تفرزها الغدة الصنوبرية ويتم تنبيه إفراز الميلاتونين من الغدة الصنوبرية بواسطةالنورإبينفرين الذي يتم إفرازه من الخلايا العصبية المجاورة

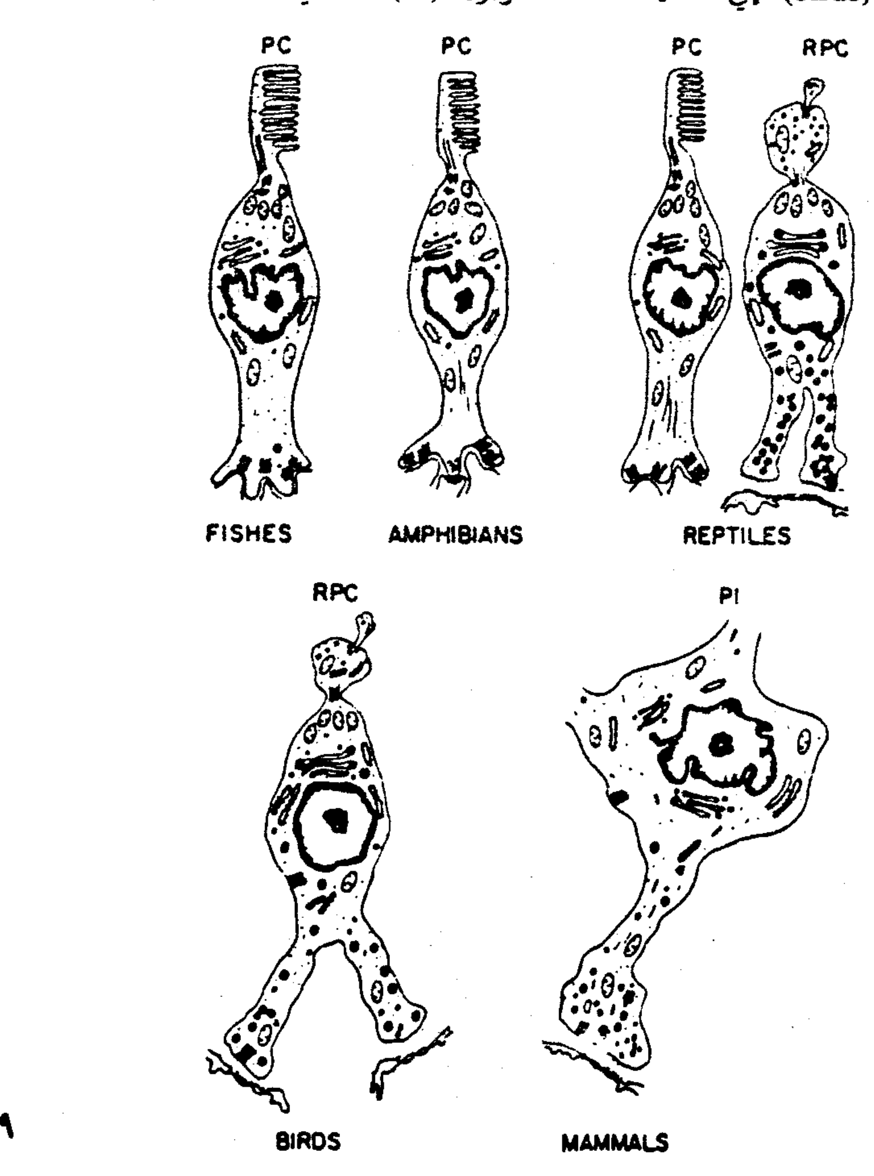
وتبرز ظاهرة الإيقاعية بالضرورة بعلاقة الغدة الصنوبرية بحساسيتها للإضاءة والإظلام ويترجم ذلك بإرتباط الغدة بالتطور والنشاط الدوري للغدد الجنسية كما قد يكون لها بعض التأثيرات علي تناسق إفراز هرمونات النخامية الغدية .

النواحي التطورية للغدة Evolutionary aspects :

تعمل الغدة في الأجناس البدائية كمستقبل للضوء . وعليه فيشار إليها علي أنها عين ثالثة في الفقاريات . وفي عام ١٩٥٩وجد أن التركيب الدقيق للخلايا المستقبلة receptor cell للعين الجدارية للسحلية تشابه إلي حد كبير تلك الخلايا الموجودة في شبكية العين . وتوجد العناصر الشديدة الحساسية لتلك الخلايا في الحويصلات الصنوبرية (Pineal vesicle) لسمك الجلكا (نوع من الأسماك الغضروفية) ، والعضو الجبهي (Frontal organ) للصفدعة والعين الجدارية للسحلية . ويبين الشكل التالي مدي التشابه بين تكوين الخلايا العصبية للغدة الصنوبرية في الضفدعة (epiphysis) وشبكية العين (Retina) .



وتعني (R) الخلية المستقبلة للضوء (M) الخلية العصبية المتعددة الأقطاب (خلية عصبية وسطية) (P) الخلية العصبية المشاركة في القناة الصنوبرية (B) الخلية العصبية ثنائية القطب (A) الخلية عديمة الزوائد الطويلة (amacrine) (G) الخلية العقدية للعصب البصري . وينقسم تطور الغدة الصنوبرية إلي تحول الخلايا المستقبلة للضوء (photoreceptor cells) تدريجيا إلي خلايا إفرازية أثرية مستقبلة للضوء secretory rudimentary potoreceptor cells ويوضح الشكل التالي التطور من الخلايا المستقبلة للضوء(PC) في الأسماك (Fishes)والبرمائيات (Amphibians) وبعض الزواحف (reptiles) إلي خلايا أثرية مستقبلة للضوء (RPC) كما في الزواحف (reptiles)والطيور (birds) إلي خلايا الغدة الصنوبرية (PI) كما في الثدييات (Mammals) .



ويصبح الإمداد العصبي السمبثاوي النورأرينالييني أكثر وضوحا حيث تحل المعلومات الضوئية الآتية عن طريق العيون الجانبيةوالإشارات السمبثاوية الصادرةمحل الإستجابة المباشرة للضوء المميزة لخلايا الغدة الصنوبرية .والغدة الصنوبرية مهمة بالنسبة للنظام الضوئي العصبي الهرموني Photoendocrine system حيث تشمل تأثيرات الإشارات الصنوبرية Pineal massages علي

١) التغيرات اللونية (colour changes) .

٢) التنظيم الهرموني للتناسل (endocrine control of reproduction) .

٣) التفاعلات الضوئية والحركية (phototactic and locomotor reaction) .

٤) تحديد الضوء المستقطب (detection of polarized light) .

٥) ظاهرة الإيقاعية (rhythmic phenomena) .

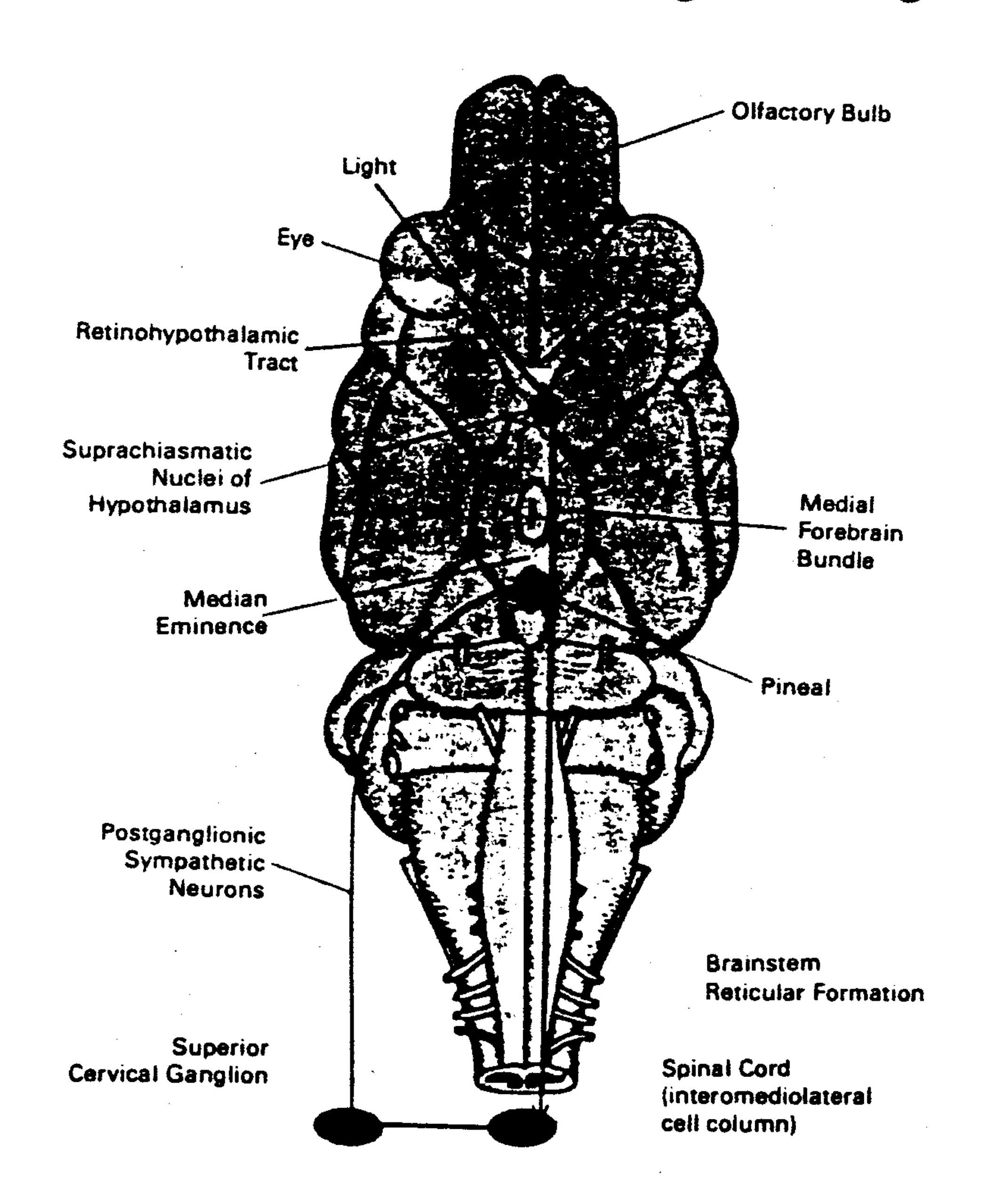
ولقد وصف وارتمان (R . Wurtman) وأكسيلورد (J . Axelord) الغدة الصنوبرية علي أنها "محول عصبي هرموني Neuroendocrine transducer تقوم بإفراز هرمون — الميلاتونين - إستجابة لإفراز النورابينفرين من الإعصاب السمبثاوية ليلا علي الأخص حيث يمد هذا الهرمون المخ وربما أعضاء أخري بإشارة زمنية time signal التي تعطي إشارة البدء لعمليات فسيولوجية أخري معتمدة علي الوقت time-dependent physiological processes مثل نضج الغدد الجنسية ودورة نشاط الغدد التناسلية gonadal cyclicity وربما الحساسية للتنبيهات البيئية " .

التركيب التشريحي والبيولوجية الخلوية للغدة :

تقع الغدة الصنوبرية - في الإنسان - في المخ بين السرير البصري للمخ (المهاد أو الثالاماس thalamus) والدماغ المتوسط (mesencephalon) وتكون الغدة في الشخص البالغ مفلطحة مخروطية الشكل بأبعاد ٥ : ٨ ملليمتر طول و ٣ : ٥ ملليمتر عرض . وتزن حوالي ١٢٠ ملليجرام .وتقع عند الحافة الخلفية للبطين الثالث للمخ فوق سقف سرير المخ

(diencephalon) حيث يتصل به بواسطة ساق قصير .وتغطي الغدة بطبقة تعرف بالأم الحنون (Pia mater) وتدخل الغدة حواجز من الأوعية الدموية وألياف عصبية غير مغمدة من خلال النسيج الطلائي للأم الحنون لتحيط بأحبال الخلايا والحويصلات لتكون فصوص غير منتظمة .

ويوضح الشكل التالي موقع الغدة الصنوبرية بالنسبة لمنبهات الضوء Light stimuli .



وينتقل الضوء من شبكية العين عن طريق مسارات عديدة في المخ والتي تخترق العقد العنقية الأمامية للجهاز العصبي السمبثاوي .كما تنتقل كل النبضات العصبية للجهاز العصبي المركزي إلي الغدة الصنوبرية . تؤثر هذه النبضات علي تكوين الميلاتونين عن طريق تنظيم إفراز النورإبينفرين وتأثيرها علي مستقبلات البيتا أدرينالينية (β adrenergic) الموجودة علي الغشاء الخلوي لخلايا الغدة الصنوبرية.ويدعو تحول التأثيرات العصبية الداخلة للغدة الصنوبرية إلي إفراز هرموني إلي إعتبار الغدة الصنوبرية محول عصبي هرموني Neuroendocrine transducer

وتبدأ الأحداث المتعلقة بالتأثيرات الضوئيةبدخول الضوء إلي أحد العينين محدثة إشارات ضوئية تنتقل إلي الأنوية نوق التصالبية (surachiasmic) للهيبوثالاماس ثم إلي النخاع الشوكي فالعقد العنقية الأمامية حيث تنبه الغدة الصنوبرية عن طريق الخلايا العصبية السمبثاوية البعد عقدية (postganglionic sympathetic neurons) بواسطة إفراز النورإبينفرين

وتكون الغدة الصنوبرية كبيرة في الأطفال حيث تترتب معظم الخلايا علي شكل حويصلات . وعند البلوغ تحدث ترسيبات من فوسفات الكالسيوم والماغنيسيوم كما تظهر الكربونات مما يجعل الغدة غير منفذة لأشعة (X) .

ويوجد العديد من أنواع الخلايا في الغدة الصنوبرية في الأفراد البالغة . ويكون معظمها من نوع الخلايا الصنوبرية (Pinealocytes) والخلايا البينية (interstitial cells) . ويتم تطور الغدة في مدي أقصاه سبعة سنوات من العمر . وتمد الغدة بواسطة العديد من الأوعية الدموية وكل من الألياف المغمدة وغير المغمدة . وتتميز الأوعية الدموية داخل الغدة بكونها دقيقة وذات إختناقات (fenestrated) . وتنشأ الألياف العصبية للغدة من الألياف العصبية الخارجة من الجهاز العصبي السمبثاوي التلقائي . وقد تنتهي النهايات العصبية مباشرة في خلايا الغدة الصنوبرية . وتظهر في الغدة الصنوبرية النهايات العصبية الأدرينية التي تنظم عمل خلايا الغدة عن طريق إفراز النورإبينفرين .

التركيب الكيميائي لهرمونات الغدة الصنوبرية :

يعتبر الميلاتونين (melatonin) الهرمون الرئيسي الذي يتم تخليقه وإفرازه من خلايا الغدة الصنوبرية (Pinealocyte) . كما يعتبر كل من السيراتونين(seratonin) والأسيتيل سيراتونين (N-acetylseratonin) من المكونات الهامة للغدة الصنوبرية إلا أنهما لا يفرزا . وينشأ كل من الميلاتونين والسيراتونين من الحمض الأميني التربتوفان . وتعتبر الحلقة الإندولية من أهم السمات الرئيسية لكل تلك المركبات . ويوجد الهيدروكسي والميثوكسي إندولات (hydroxy and methoxyindols) في الغدة الصنوبرية . كما يمكن لخلايا الغدة الصنوبرية إفراز ببتيد آخر هو الفازوتوزين والذي قد يكون له أنشطة هامة في الوظائف التناسلية . ويرتبط الفازوتوزين تركيبيا بهرمونات الفازوبرسين والأكسيتوزين . وحديثا تم إيجاد نوعين من النيوروفيسينات (Neurophysins) وهي بروتينات تنشأ في الهيبوثالاماس .

ويعتبر التربتوفان طليع تكوين الميلاتونين حيث يتحول هذا الحمض الأميني بعد إستخلاصة من الدم إلي داخل الغدة الصنوبرية إلي (5 - hydroxytryptophan) نتيجة للتأثير التحفيزي لإنزيم التربتوفان هيدروكيلاز (Tryptophan hydroxylase) . ويحول إنزيم الـ (aromatic L - amino acid decarboxylase) الـ (5 - hydroxytryptophan) إلي مركب الـ (5 - hydroxytryptamine) وهو ما يسمي بالسيراتونين . ويصبح تركيز السيراتونين عاليا في الغدة الصنوبرية خلال ساعات النهار وينخفض خلال ساعات الليل حيث يتحول أثنايها إلي ميلاتونين . أو ينخفض تأثيرة نتيجة لبعض العوامل الأخري . ويتحول السيراتونين إلي ميلاتونين بفعل إنزيمين هما :

١) N - acetyltransferase الذي يحول السيراتونين Seratonin إلي N - acetylseratonin

$$\text{Seratonin} \xrightarrow{\text{N - acetyltransferase}} \text{N - acetylseratonin}$$

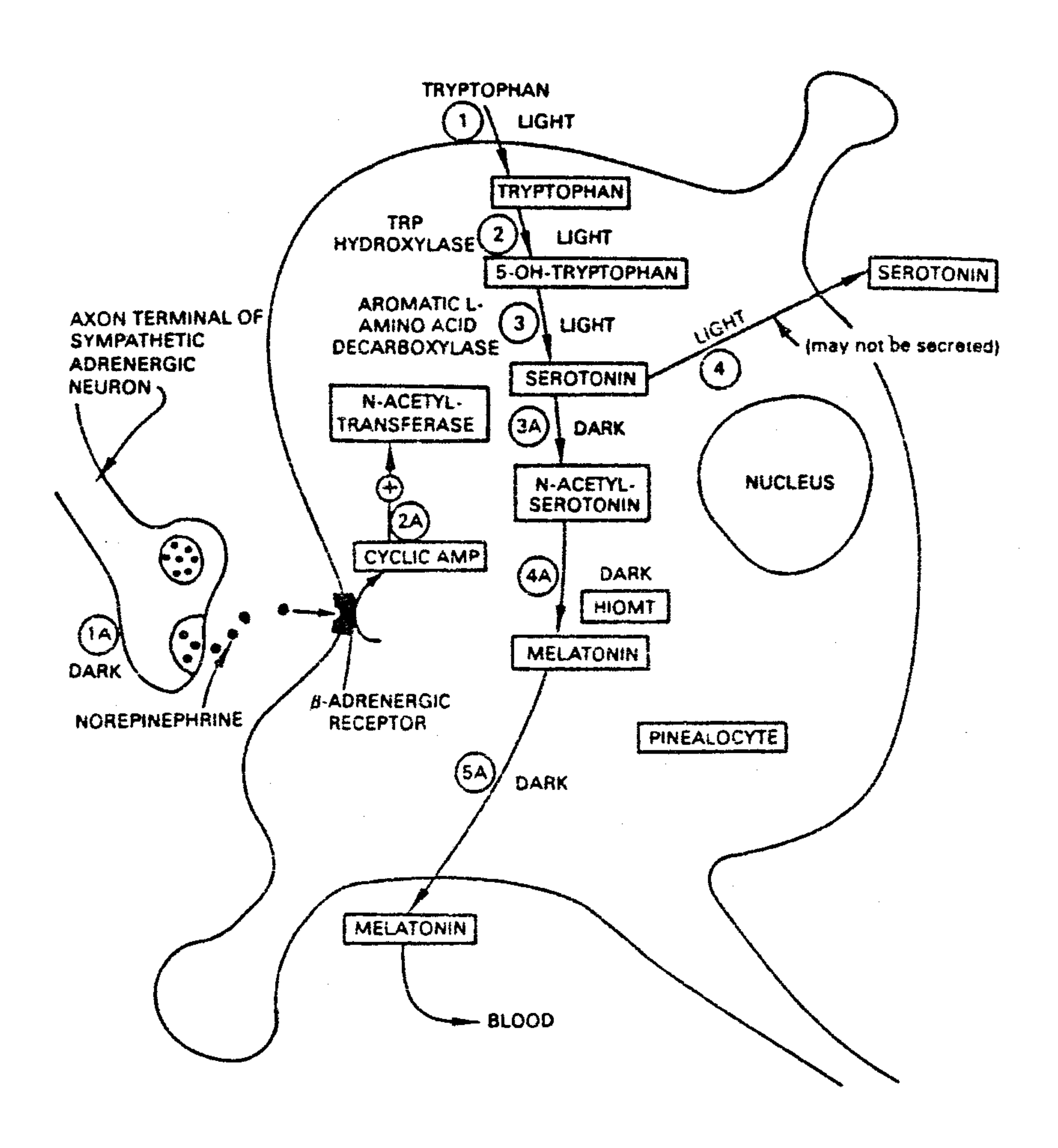
٢) hydroxyindole - O - methyltransferase (HIOMT) الـذي يحفـز إنتقـال مجموعـة الميثايل من المركب S - adenosylmethionine (SAM) بدلا من مجموعة الـ 5 - hydroxyl للـ N - acetylseratonin ويحولة إلي ميلاتونين (5-methoxy -N- acetyltryptamine)

hydroxyindole - O - methyltransferase (HIOMT)

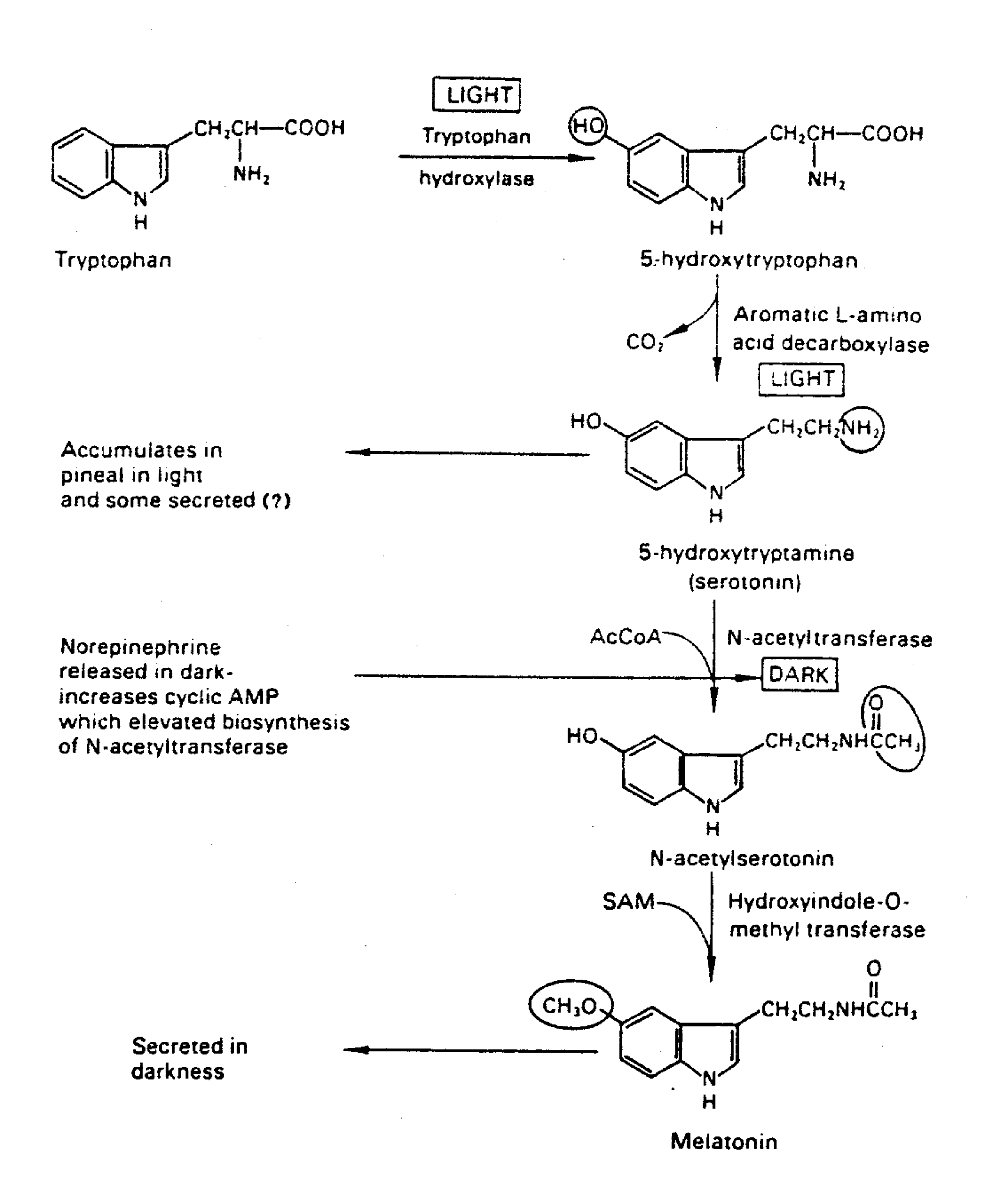
N - acetylseratonin ⟶ Melatonin

ويـزداد معـدل إفـراز النورابينفريـن في الظـلام وذلـك مـن خـلال الخلايـا العصبيـة السمبثاوية حيث تصب هذه اللإفرازات عند خلايا الغدة الصنوبرية .

ويوضح الشكل التالي خطوات تخليق الميلاتونـين في خلايـا الغـدة الصنوبريـة وتشـير الأرقام في الرسم إلي تتابع التفاعلات في الضوء . أما إذا إقترن الرقم بالحرف (A) فإن ذلـك يعني أن الإظلام هو الذي يحفز حدوت تلك التفاعلات بنفس تتابع أرقامها .


TRYPTOPHAN
1
LIGHT
TRYPTOPHAN
TRP
HYDROXYLASE
2
LIGHT
5-OH-TRYPTOPHAN
AROMATIC L-
AMINO ACID
DECARBOXYLASE
3
LIGHT
SEROTONIN
LIGHT
4
SEROTONIN
(may not be secreted)
AXON TERMINAL OF
SYMPATHETIC
ADRENERGIC
NEURON
N-ACETYL-
TRANSFERASE
3A
DARK
N-ACETYL-
SEROTONIN
NUCLEUS
2A
CYCLIC AMP
4A
DARK
HIOMT
1A
DARK
MELATONIN
NOREPINEPHRINE
β-ADRENERGIC
RECEPTOR
PINEALOCYTE
5A
DARK
MELATONIN
BLOOD

كما يمثل الشكل التالي تفاعلات تحويل الحمض الأميني التربتوفان (Tryptophan) إلى الميلاتونين (Melatonin) في خلايا الغدة الصنوبرية :



ويفرزكل أو بعض الميلاتونين في الدم أو في السائل المخي الشوكي (Cerebrospinal fluid) قبل دخوله إلي تيار الدم . وينتقل الميلاتونين في الدورة الدموية ويتم تمثيله والتخلص منه في البول عن طريق الكبد . ويحتوي الكبد علي إنزيم ميكروسومي (microsomal enzyme) محفز لإضافة مجموعة أيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم (٦) (6-hydroxylation) . ثم تحدث عملية أسترة بالكبريتات ويتم إفرازه في البول علي هذه الصورة .والشكل التالي يوضح خطوات التمثيل الغذائي للميلاتونين .

Melatonin

Microsomal 6-Hydroxylase

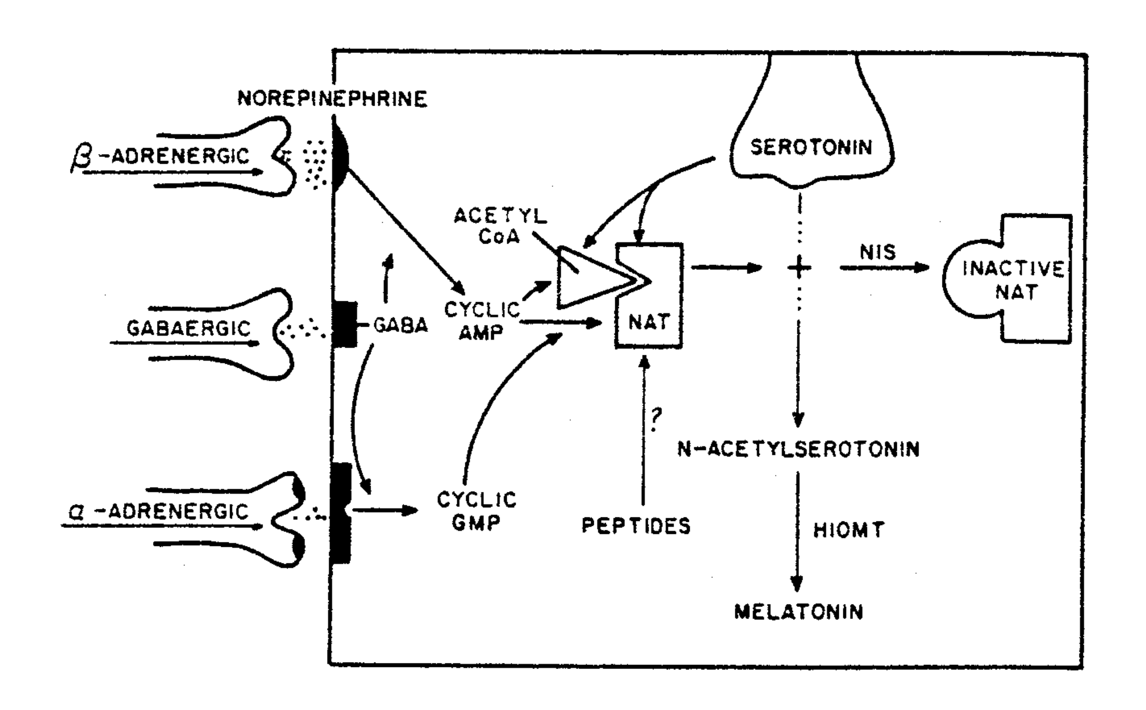
6-Hydroxymelatonin

Sulfate (or glucuronide)

ويتم إفراز النورإبينفرين في الظلام من نهايات الخلايا العصبية الأدرينيرجية (adrenergic neurons ending) التي تنتهي عند خلايا الغدة الصنوبرية (pinealocytes) . يرتبط النورإبينفرين بمستقبلات بيتا الأدرينيرجية (β adrenergic receptor) علي أغشية خلايا الغدة الصنوبرية (قد يكون إقتران) محدثا تنبيه مستوي الـ (cAMP) داخل الخلية .ويؤدي زيادة مستوي الـ (cAMP) إلي تنبيه نشاط إنزيم البروتين كيناز (Protein kinase activity) الذي يعمل علي فسفرة بروتين معين يودي إلي تنبيه تخليق إنزيم الـ N-acetyltransferase . ويؤدي زيادة تكوين هذا الإنزيم إلي تحويل السيراتونين إلي ميلاتونين وبالتالي زيادة إفرازه من خلايا الغدة الصنوبرية إلي تيار الدم . ويعمل الضوء الذي تستقبله شبكية العين علي خفض النبضات العصبية للأعصاب السمبثاوية للغدة الصنوبرية وبالتالي خفض إفراز النورإبينفرين علي خلايا الغدة الصنوبرية مما يودي إلي خفض نشاط إنزيم seratonin-N-acetyltrandferase وإنزيم الـ (HIOMT) وبذا يقف التخليق الحيوي وإفراز الميلاتونين وقد تساعد ميكانيكية تأثير الغدة الصنوبرية علي تنبيه النمو المبيضي الحادث في الفئران الصغيرة عند وضعها تحت ظروف الإضاءة الثابتة .

إن تنظيم إنزيم الـ (N-acetyltrandferase) أكثر تعقيدا مما سبق تصويره . وينتج تزايد معدل إفراز النورإبينفرين نتيجة لغياب الضوء من زيادة معدل تخليق إنزيم الـ N-acetyltrandferase (NAT) وقرين إنزيم (A) (Coenzyme A) وقد توجد مادة مانعة لنشاط هذا الإنزيم N-acetyltrandferase - inhibiting substance (NIS) قد يبدأ تأثيرها عندما ينخفض تركيز قرين إنزيم (A) إثناء الضوء مما يودي إلي زيادة نقص إنتاج الميلاتونين . وقد يكون للحمض Gama - aminobutyric acid (GABA) تأثير منظم علي زيادة معدل إفراز النورإبينفرين كما قد يكون للـ (cGMP) تأثير في هذا المجال علي الرغم من كون تأثير الإبينفرين عن طريق الـ (cAMP) .

ويوضح الشكل التالي ميكانيكية تنظيم إنزيم N-acetyltrandferase بواسطة مواد الغدة الصنوبرية وهي : N-acetyltrandferase (NAT) والـ seratonin N-acetyltrandferase والـ N-acetyltrandferase - inhibiting substance (NIS) .



وتعتبر الإضاءة موقتا (synchronizer) لهذه العمليات .

مستقبل الميلاتونين Melatonin receptor :

لا يوجد حتي الآن دليل قاطع علي وجود مستقبل خاص للميلاتونين . غير أنه وجد عام ١٩٧٨ بروتين حامل أو رابط binding proten - في السائل الخلوي لمبايض حيوان صغير من القوارض يسمي الهامستر (hamester) والفأر والإنسان - له العديد من خصائص مستقبل الميلاتونين . ولما كان للميلاتونين تأثير منظم سلبي لوظائف الغدد الجنسية فإن ذلك يعد سببا في أن يكون هذا التأثير من خلال منظم خاص به . وعلي العموم فإنه من الملاحظ أن

للميلاتونين نشاط واسع علي الكثير مـن الأعضـاء والأنسـجة مثـل المبيض والرحـم والخصي والجلد والعين .

التأثيرات البيولوجية للميلاتونين :

١) تأثيراته العصبية :

يسبب الميلاتونين الخمول أو النعاس drowness في الإنسان .

٢) تاثيراته علي الـ (FSH) والـ (LH) :

يثبط الميلاتونين إفراز الـ (FSH) والـ (LH) الذي يحدثـه هرمـون الـ (GnRH) مـن الهيوثالاماس.ويصبح تأثيرات الميلاتونين في هذه الحالة مؤثرة عند تركيز ١ر٠ : ١ر٠ نانومول ويكون تثبيط إفراز النخامية الغدية من هـذه الهرمونـات بمعـدل ٥٠٪ مـن معـدل الإسـتجابة الكاملة لهرمون الـ (GnRH) . وقد يتدخل الميلاتونين إما في تأثير هرمـون الـ (GnRH) المنبـه لإفراز هرمونات النخامية الغدية أو بميكانيكية غير مباشرة في عمليات إفراز تلك الهرمونات . ولقد وجد أن الميلاتونين يزيد من نشاط إنزيـم الـ (Ornithine decarboxylase) في النخاميـة الغدية للفأر ويستمر هذا التأثير لعدة أسابيع علي الأقل .ويؤدي إستئصال الغدة الصنوبريـة إلي زيـادة النشـاط الميتوزي في النخاميـة الغديـة للفـأر مصـاحب لتأثيره علـي نشـاط إنزيـم الـ (Ornithine decarboxylase)والذي عادة ما يعكس النشاط الميتوزي.غير أنه من غير الواضح أن ذلك التأثير له علاقة بمعدل إفرازالـ (FSH) والـ (LH) إستجابة لهرمون الـ (GnRH) .

٣) تأثيراته علي تنظيم إفراز هرمون النمو :

لقد ظل الإعتقاد بمقدرة الميلاتونين علي تثبيط إفراز هرمون النمو من النخامية الغدية سائدا لفترة من الوقت . ويظهر الميلاتونين هذا التأثير عن طريق تنبيه إفـراز السوماتوستاتين (somstostatin) عندما يـتراوح تركـيزه ١٠ : ١٠٠ نـانومول وذلـك كمـا أوضحتـه نتـائج التجارب الحديثة .

٤) **تأثيراته علي وظائف المبيض :**

يودي إستئصال الغدة الصنوبرية إلي بدء وظائف المبيض الغير ناضج ويوقف هذا النشاط عند المعاملة بالميلاتونين .وينخفض معدل إفراز الميلاتونين أثناء الليل قبل أو أثناء البلوغ وتحدث إعطاء جرعة عالية من الميلاتونين (من ١ : ٣ ملليجم / كجم) إلي الأفراد البالغة الصغيرة بدء إفراز البرولاكتين .

٥) **تأثيراته علي قشرة غدة فوق الكلية :**

ينبه الخفض الحاد للكورتيزول في الإنسان (بواسطة الـ metyrapone مثلا) إفراز الميلاتونين . وقد يشير ذلك إلي وجودنوع من التداخل بين إفراز الميلاتونين ـ (ACTH) ـ الجلوكوكورتيكويدات .



عوامل نمو الخلية

Cell Growth Factors

مقـــــدمة :

تمتلك بعض الهرمونات عديدة الببتيدات ـ والتي سبق تناولها ـ أنشطة عامل نمو الخلية أي انها يمكنها ـ بجانب تأثيراتها المختلفة المميزة لها ـ أن تنشط الخلايا للإنقسام أو أن تدخل مرحلة تخليق الحمض النووي الـ (DNA) بمعدل أكبر . ولقد أمكن حديثا تمييز أنواع الخلايا التي تستجيب لتأثير عامل نمومعين . ويكون ذلك عـن طريـق تعيين تفـاعل عـامل النمـو أو الميتوجين (mitogen) (وهي مادة عادة ما تكون عديد ببتيد تنبه الخلايا لبدء عملية الإنقسام الميتوزي) مع مستقبل معين علي جدار الخلية . غير أنه من غير المعروف حتي الآن طريقة تتابع الخطوات المؤدية مباشرة إلي زيادة معـدل تخليـق الحمـض النـووي الـ (DNA) ثـم حـدوث الإنقسام الميتوزي (التخيط أو الإنقسام الفتيلي mitosis) . وتشمل الإتجاهات الفكرية لبيان كيفية حدوث ذلك علي :

١) تولد مادة تمثل رسالة ثانوية (scond massenger) من تفاعل جـدار الخليـة لهـا تأثـيرات خاصة علي زيادة معدلات تخليق الحمض النووي الـ (DNA) .

٢) تكوين مستقبل هرموني معقد (hormone - reseptor complex) مـن الغشـاء الخلـوي يندمج بحبيبـات خاصـة داخـل الخليـة مثـل الليزوسـومات (lysosomes) . وينتـج عـن ذلـك تكوين رسالة ثانوية تؤدي إلي زيادة معدل تخليق الحمض النووي الـ (DNA) .

وتشمل الهرمونات التي سبق دراستها والتي تقع تحت مجموعة عوامل نمو الخليـة علـي الإنسـيولين ـ والسـوماتوميدينات (somatomedins) ـ وهرمـون النمـو ـ والـبرولاكتين ـ اللإرثروبيوتين (erthropoietin) .وتوحدبالإضافة إلي تلك الهرمونات قائمة متزايدة العدد مـن عديدات الببتيد ذات أنشطة منبهة لنمو الخلية (Cell growth - stimulating activities) .

ونقدم في الجدول التالي ملخص لبعض عوامل نمو الخالية المعروفة :

Growth factor	Chemistry	Molecular weight	Origins	Targets
Insulin	Peptide, 2 chains	6,000 (monomer) 12,000 (dimer)	β cell (pancreas), brain	Hepatocyte, adipocyte, muscle cells, many others
Insulin-like growth factors (IGF-I and somatomedins, cell multiplication factors)	Polypeptide homology with insulin; diverged from common ancester	7500	Hepatocyte, kidney cells, intestinal cells(?), stimulated by GH	Same as sources + bone (sulfation factor)
Nerve growth factor (NGF)	3 chain peptide, α subunit (26,000), β subunit (13,250), γ subunit (~28,000); has Arg esteropeptidase activity	130,000 as α_2; β_2; γ_2	Submaxillary gland	Stimulates DNA synthesis of ganglia as neuroblast division nears conclusion
Epidermal growth factor (EGF)	Peptide	6000	Submaxillary gland; urogastrone in urine	Many cells
Growth hormone (GH)	Peptide	21,500 (human)	Anterior pituitary	Hepatocyte
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Peptide, 2 chains, 14,000 and 17,000	30,000–35,000	Platelet α granules and blood from this source	Fibroblasts, arterial smooth muscle cells
Transforming growth factor (TGFs)	Peptides	6,000–25,000	In neoplastic normal cells which synthesize them; "autocrine" hormones; β TGF from human platelets (also human placenta and bovine kidney)	May interact in some way with EGF receptor and these factors may be related to src gene product
Glial growth factor (GGF)	Peptide	31,000	Anterior and posterior pituitary and other parts of brain	Schwann cells (astrocytes, rat muscle fibroblasts)

ولقد بينا في هذا الجـدول صفـات هـذه العوامـل الكيميائيـة (chemistry) وأوزانهـا الجزيئيـة (Molecular weight) وأماكن نشاتها وتكوينها (origens) وكذا الخلايا المستهدفة لتأثيراتها (Targets) . وكل هذه العوامل في الحقيقة عديدات البتيد يتم تكوينها بـتركيزات منخفضـة حدا في الأنسجة.والجهود مستمرة لفصلها وتحديد صفاتها وطريقة تخليقها وهندستها الوراثية .

أنواع الإتصال الهرموني Types of Hormonal Communication :

كما سبق أن ذكرنا ـ يمكن تقسيم الهرمونات إلي ثلاثة أقسام :

١) هرمونات الإفراز الداخلي Endocrine hormone

٢) هرمونات الإفراز الجانـبي Paracrine hormones

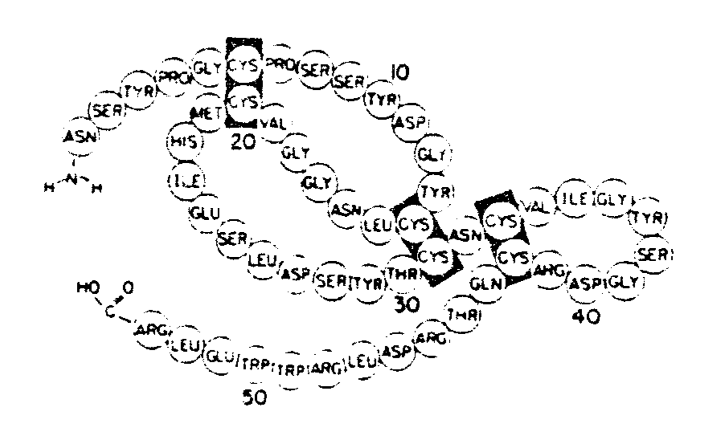
٣) هرمونات الإفراز الذاتـي Autocrine hormones

وتمثل المجموعة الأولي الهرمونات التقليدية . التي يتم إفرازها بواسطة خلايا توجـد في حزء معين من الجسم ثم تنتقل علي طول مسافة طويلة لتؤثر علي الخلية المستهدفة لفعلها والتي تحتوي علي مستقبلات خاصة بهـا . أمـا هرمونـات المجموعـة الثانيـة (ذات الإفـراز الجـانبي) فتنتقل ـ بعد إفرازها ـ إلي مسافات أقصر لتؤثر علي الخلايا المجاورة لها دون أن تحتاج في نقلهـا إلي تيار الدم . وتؤثر هرمونات المجموعة الثالثة (ذات الإفراز الذاتـي) علـي نفـس الخلايـا الـتي قامت بإفرازها . وقد يقع عامل نمو الخلية بـين أكـثر مـن قسـم مـن هـذه الأقسـام الهرمونيـة . فعوامل النمو المشابهة للإنسيولين مثّـلا Insulin - like growth factors (IGFs) تفـرز في الكبد وتؤثر علي نمو خلاياه (hepatocytes) فهي بذلك تقع ضمـن مجموعـة الهرمونـات ذات الإفراز الذاتي كما أنها تنتقل في تيـار الـدم بعـد إرتباطهـا بـبروتين خـاص لتؤثـر علـي خلايـا أخري تبعد عن خلايا الكبد فهي بذلك تقع تحت مجموعة هرمونات الإفراز الداخلي .

التركيب الكيميائي لبعض عوامل نمو الخلية

١) عامل نمو البشرة **Epidermal Growth Factor (EGF)** :

يتكون هذا الهرمون مـن سلسلة مفـردة مـن عديـد الببتيـد ذو وزن جزيئـي ٦٠٤٥ ونوضح فيما يلي تتابع الأحماض الأمينية الـ ٥٣ المكونة لجزيئ الـ (EGF) للفأر وكـذا موضع الروابط ثنائية الكبريتيد (disulfide linkages) .



وهرمون الـ (EGF) ثابت حراريا نتيجة لوجود ثلاثة روابط ثنائية الكبريتيد . وهو خـالي مـن الألانين والفينايل ألانين والليسين . كمايخلو من مجاميع الـ (sulfhydryl) أو أي بدائل سكر .

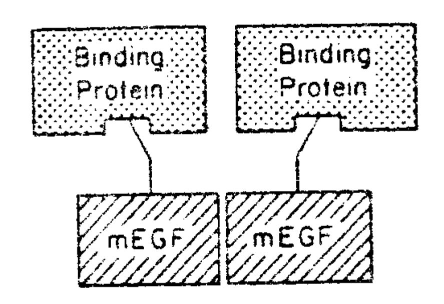
وتلزم الروابط ثنائية الكبريتيد لإظهار التأثيرات البيولوجيـة لهـذا الهرمـون . ويتشـابه اليوروجاسترون الآدمي (human urogastrone) مـع الـ (EGF) في الفـأر وقـد يكـون نفـس الهرمون . وفيما يلي نصور تتابع الأحماض الأمينية في جزيئ كل من اليوروجاسترون الآدمي (human urogastrone) والـ (EGF) الفأر لمقارنة مدي التشابه بينهما .

									10		
Asn	Ser	Tyr	Pro	Gly	Cys	Pro	Ser	Ser	Tyr	Asp	Gly
Asn	Ser	Asp	Ser	Glu	Cys	Pro	Leu	Ser	His	Asp	Gly
							20				
Tyr	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Val	Cys	Met	His	Ile	Glu
Tyr	Cys	Leu	His	Asp	Gly	Val	Cys	Met	Tyr	Ile	Glu
					30						
Ser	Leu	Asp	Ser	Tyr	Thr	Cys	Asn	Cys	Val	Ile	Gly
Ala	Leu	Asp	Lys	Tyr	Ala	Cys	Asn	Cys	Val	Val	Gly
			40								
Tyr	Ser	Gly	Asp	Arg	Cys	Gln	Thr	Arg	Asp	Leu	Arg
Tyr	Ile	Gly	Glu	Arg	Cys	Gln	Tyr	Arg	Asp	Leu	Lys
	50										
Trp	Trp	Glu	Leu	Arg	———	EGF (mouse)					
Trp	Trp	Glu	Leu	Arg	———	UROGASTRONE					

ويتضح من هذا الشكل وجود تشابه في حوالي ٧٥٪ من تتابع الأحماض الأمينية بينهما ويرجع الإختلاف بينهما إلي الإختلاف في الجنس . وللبيوروجاسترون نفس التأثيرات البيولوجية للـ (EGF) ويصنف الآن علي أنه نفس البروتين .

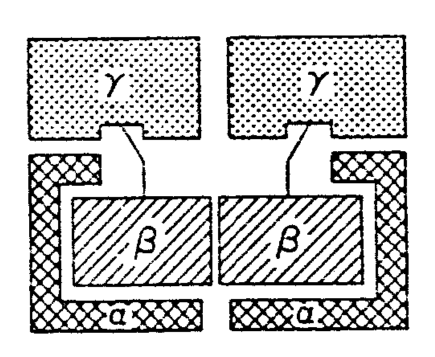
ويوجد صورة من الـ (EGF) في الفأر ذات وزن جزيئي عالي يبلغ٧٤٠٠٠ ويمثل الصورة المخزنة من الـ (EGF) . وتتكون من جزئين من الـ (EGF) النشط (كل بوزن جزيئي ٦٠٤٥) وجزيئين من البروتين الذي يرتبط بهما الـ (EGF) (كل بوزن جزيئي ٢٩٫٣٠٠) . ويشبه البروتين المرتبط في تركيبة تحت الوحدة التركيبية (الجاما) لعامل نمو العصب nerve growth factor (NGF) في كونه يظهر نشاط الـ (arginine esteropeptidase) إلا أنهما غير متطابقين من ناحية تتابع أحماضهما الأمينية

ونصور فيما يلي نصور الصورة عالية الوزن الجزيئي من الـ (EGF) للفار (mEGF)



٢) عامل نمو العصب (NGF) Nerve Growth Factor :

يتكون من ثلاثة أنواع من التحت وحدات α, β and γ (ألفـا ـ بيتـا ـ جاما) . وتتميز التحت وحدة بيتا (β) بكونها المكـون الـتركيبي النشـط بيولوجيـا . وهـي ذات وزن جزيئي ١٣٫٢٥٠ . وتوجد علي هيئة جزيئين (Dimer) وتكون نشطة علي هذه الصورة وفي غياب الوحدتين (ألفا وجاما) . ويبلغ الوزن الجزيئي للوحدة (جاما) حـوالي ٢٦٫٠٠٠ ولها نشاط إنزيم الـ (arginine esteropeptidase) ولا يعرف بـالضبط وظيفـة الوحـدة التركيبيـة (ألفا) والتي يبلغ وزنهـا الجزيئي ٢٦٫٥٠٠ . وتبلـغ درجـة التشـابه الـتركيبي بـين الوحدتـين التركيبيتين (ألفا) و (جاما) حوالي ٨٠٪ . إلا أنـه ليـس للوحـدة التركيبيـة (ألفـا) أي نشـاط تحفيزي (catalytic activity) . وتتكون الصورة ذات الوزن الجزيئي العالي (١٣٠٫٠٠٠) من عامل نمو العصب من جزئين مكونه مـن ثـلاث تحـت وحـدات (α, β and γ) نصورها تخطيطيا في الشكل التالي :



٣)عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية Platelet-Drived Growth Factor (PDGF)

يشارك هذا العامل في التئام الجروح وهو ثابت في درجات الحرارة والحموضة . وقد يشارك هذا العامل أيضا في الإصابة بتصلب الشرايين (atherosclerosis). ويتراوح الوزن الجزيئي له ما بين ٣٠,٠٠٠ و ٣٥,٠٠٠ , ويودي إختزاله إلي تكوين سلسلتين غير نشطة وزنهما الجزيئي ١٤,٠٠٠ و ١٧,٠٠٠ . ويرتبط هاتين السلسلتين ـ في العادة ـ معا بروابط ثنائية الكبريتيد .

٤)عوامل النمو المشابهه للإنسيولين Insulin - like Growth Factor (IGF-I , IGF-II)

تتكون عوامل النمو المشابهة للإنسيولين (IGFs) من عائلة من عديدات الببتيد تقع أوزانها الجزيئية ما بين ٧٥٠٠ . ولتلك العوامل إرتباط بالسوماتوميدينات (Somatomedins) وعوامل تضاعف الخلية (cell multiplication factors) ويبدو أنها جميعا تقع تحت عائلة واحدة وبعضها يماثل البعض الآخر.ولقد ثبت تماثل عامل الـ(IGF.I) والـ (somatomedin C) حيث أمكن تخليقهما صناعيا بإستعمال تكنولوجيا الهندسة الوراثية . ويوجد من عوامل النمو المشابهة للإنسيولين (IGFs) نوعان معروفان هما الـ (IGF-I) والـ (IGF-II) وترتبط تلك العديدات الببتيد ـ والتي تتماثل في تركيبها مع الإنسيولين ـ بمستقبلات منفصلة.وكما سبق أن ذكرنا فإن بعض تأثيرات هرمون النمو علي الخلايا الجسمية يتم تنظيما عن طريق تلك العوامل

وتحتوي تلك العوامل العديدة الببتيد علي ثلاثة كباري كبريتية . ويتماثل نحو ٤٥٪ من الأحماض الأمينية المكونة لكل من الـ (IGF-I) والـ (IGF-II) والإنسيولين معا .مما يدعو إلي الإعتقاد بإنحدار عوامل النمو المشابهة للإنسيولين (IGFs) والإنسيولين من جين أبوي واحد . ويمثل الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية لعامل الـ (IGF-I) .

Ala Ser Lys Ala Pro Lys Leu Pro Ala Cys Tyr Met Glu Leu Arg Arg
Leu Asp Cys Ser Arg Phe Cys Cys Glu Asp Val Ile Gly Thr Gln Pro
Ala Arg Arg Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Thr Pro Lys Asn Phe Tyr Phe
Gly Arg Asp Gly Cys Val Phe Gln Leu Ala Asp Val Leu Glu Ala Gly
Cys Leu Thr Glu Pro Gly

ويوضح الشكل أيضا مدي التشابه فيما بين هذا التتابع وتتابع الأحماض الأمينية في حزئ الـ insulin - proinsulin . وفي الشكل تشير الأحماض الأمينية المميزة بخط تحتها إلي أنها متشابهة في نفس الموقع من السلسلة (A) أو (B) للإنسيولين الآدمي .

ولقد أوضحت نتائج الدراسات الحديثة عن وجود تماثل بين تركيب الـ (IGF-I) والـ (somatomedin C) ولقد أمكن عزل وتنقية الـ (somatomedin A) إلا أنه لم يمكن تحديد تتابع الأحماض الأمينية في حزيئه .

٥) عامل النمو المحول Transforming Growth Factor (TGF) :

تعرف عوامل النمو المحولة (TGFs) علي أنها عائلة خليطة من عديدات الببتيد يتراوح أوزانها الجزيئية ما بين ٦٠٠٠ : ٢٥٫٠٠٠ . وهي حامضية ـ ثابتة حراريا لوجود كباري ثنائية الكبريتيد (disulfide bridges) في تركيبها الكيميائي . وتعتبر تلك الكباري الثنائية الكبريتيد لازمة لتحقيق النشاط الحيوي لتلك العوامل حيث تعمل عوامل إختزال ثنائي الكبريتيد علي فقد تلك العوامل نشاطها الحيوي . وتقسم عوامل النمو المحولة إلي نوعين (ألفا وبيتا) تبعا لقدرتها علي التفاعل مع عوامل نمو البشرة (EGF) وإحتياجها لتلك العوامل في تحقيق نشاطها التحويلي . وتتنوع عوامل النمو التحويلية (TGFs) بشكل كبير .ويمكن إستخلاصها بواسطة الطرق العادية لإستخلاص الببتيد بإستعمال الإيثانول الحامضي

(acid ethanol) . وتقع بعض العوامل الأخري مثل عامل نمو الورم اللحمي الخبيث المعروف بالـ Sarcoma growth factor (SGF) ضمن مجموعة عوامل النمو التحويلية . وتتشابه بعض عوامل النمو التحويلية تركيبيا مع عامل نمو البشرة (EGF) . وتوجد عوامل النمو التحويلية في العديد من الأنسجة مثل الأنسجة الخبيثة وأنسجة الأورام والصفائح الدموية وغيرها .

٦) **عامل نمو خلية الليف الأولية Fibroblast Growth Factor (FGF) :**

لقد أمكن عزل وتنقية هذا العامل من المخ والغدة النخامية . ويبلغ وزنه الجزيئي ١٥٫٠٠٠ . وهو ثابت في الوسط الحامضي وعلي درجات الحرارة المختلفة . ولا يمكن تمييز أو تعيين طبيعة مستقبلات هذا العامل .

٧) **عامل نمو الغراء العصبي Glial Growth Factor (GGF) :**

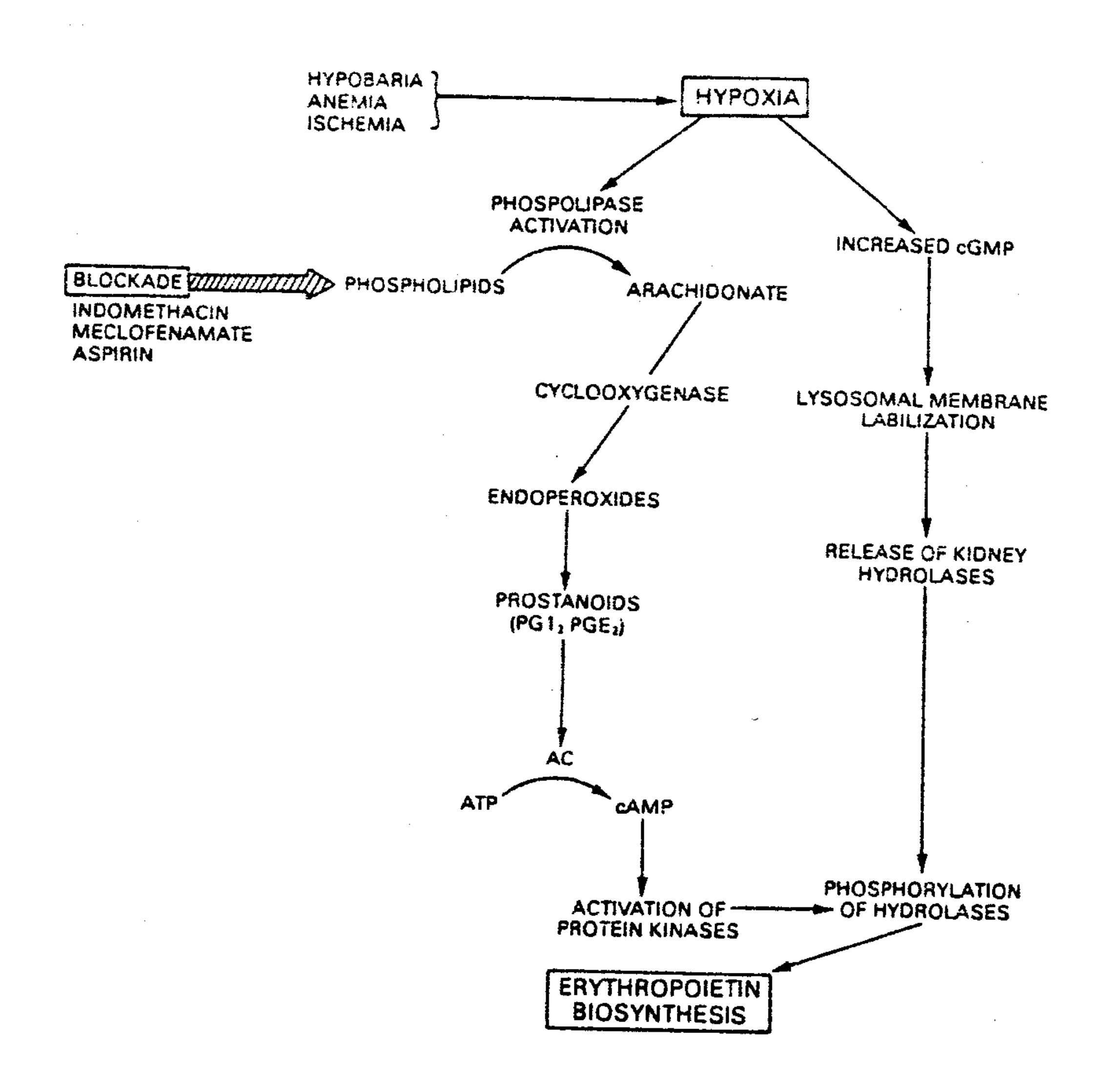
وهو عديد ببتيد مقاوم للحرارة يوجد في المخ والغدة النخامية يبلغ وزنه الجزيئي ٣١٫٠٠٠ . يقوم بتنبيه معدل إنقسام خلايا شيوان Schwann في زراعات الأنسجة وخلايا الليف الأولية في زراعات الأنسجة العضلية للفئران حديثة النمو والخلايا النجمية (astrocytes) الموجودة في المادة الرمادية والمادة البيضاء للنخاع الشوكي . وهي عبارة عن خلايا نجمية الشكل (star - shaped cells) ذات زوائد سيتوبلازمية مميزة تنتهي عادة علي سطح الأوعية الدموية . ولم يمكن تنقية هذ العامل حتي الآن . ولهذا العامل بعض صفات عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF) حيث يتبعان عائلة واحدة من عديدات الببتيد . وتعني الأبحاث بتحديد تتابع الأحماض الأمينية في جزيئ هذا العامل .

٨) **بعض عوامل النمو الأخري :**

١) **الإرثروبيوتين Erythropoietin :**

وهو عديد ببتيد يخلق في الكلية في حالات الإصابة بالأنيميا (anemia) ونقص الأكسوجين (hypoxia) . وهو ضروري للإنتاج الطبيعي للخلايا الدموية الحمراء . ويمكن

إعتباره كعامل نمو . فنقصه يعتبر من العوامل الأساسية لحدوث الأنيميا المميزة للفشل الكلـوي ويمكن لهذا لهرمون تنبيه دورات عديدة من تضاعف الخلايـا الجزعيـة (stem cells) قبـل تنبيـه الإنقسام الميتوزي النهائي لطلائع الخلاياالدموية الحمراء (pro - erythrocytes) لتوليـد الخلايا المخلقة للهيموجلوبين (hemoglobin - synthesized cells) . والإرثروبيوتـين عبـارة عـن جليكوبروتـين وزنـه الجزيئي ٣٩،٠٠٠ ويبلـغ الـوزن الجزيئي للصـورة البولـية في الإنســان ٢٥،٠٠٠ . ويمثل الشكل التالي تنظيم تخليق هذا العامل .



٢) **الإستروميدينات Estromedins** :

وهي عديدات ببتيد تتكون في الرحم والكلي والكبـد تحت تأثير الإسـتروجينات .
وينبه هذا العامل نمو خلايا الأورام المستجيبة للإستروجين Estrogen-responsive tumer cells
ويتراوح الوزنه الجزيئي لإستروميدينات الرحم ما بين ٦٠٫٠٠٠ : ٧٠٫٠٠٠ .

٣) **عامل نمو الثدي Mammary growth factor** :

لقد تم تنقية هذا العامل وصنف علي أنه فوسفوإيثانولامين Phosphoethanolamine وإيثانولامين ethanolamine .

ويوجد هذا العامل في الغدة النخامية بتركيز يعادل تركيز هرمونات الغـدة . ويعمـل كعامل نمو خلايـا أورام الثـدي (hormone dependent mammary tumer like) غـير أن وظيفته الأساسية غير معروفة حتي الآن .

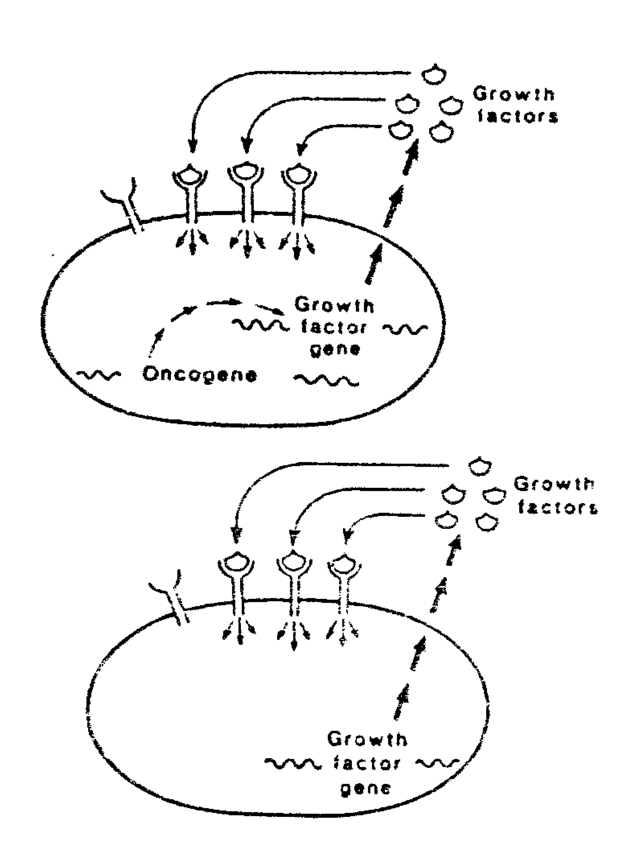
عوامل النمو وجينات السرطان

Growth Factors and Oncogenes

تعرف الـ Oncogenes بأنهـا الجينـات المحدثـة للسـرطان. ولقـد تطـورت المواجهـة العلمية لمشكلة السرطان عندما وجد أن نواتج جـين السـرطان (Oncogene) هـذا عبـارة عـن بروتينات رئيسية مكونة إما لعامل نمو في الخليـة أو لمستقبلات هـذا العـامل . وتسـبب نواتـج جينات السرطان فقد الخلية لقدرتها الطبيعية علي تنظيم وظائف النمو أو الإنقسام فيها . فـإذا أفترض وكان جين السرطان مستقبل لعامل نمو مثلا فإنـه يفتقـد موضـع إرتباطـه بعـامل النمـو الخاص به . ويستتبع تكوينه داخل الخلية أو علي سطح غشائها الخلـوي إلي إحتمـال إسـتمرار تأثيره كمستقبل نشط يؤثر بصفة مستمرة علـي إستمرار عمليـات إنقسـام ونمـو الخليـة دونمـا حاجة لحدوث إرتباطه بأي عامل أو هرمون نمو . وبذا تفقد الخلية قدرتها الطبيعية علي تنظيـم عمليات النمو أو الإنقسام الخاص بها فتستمر في الإنقسام دون توقف .

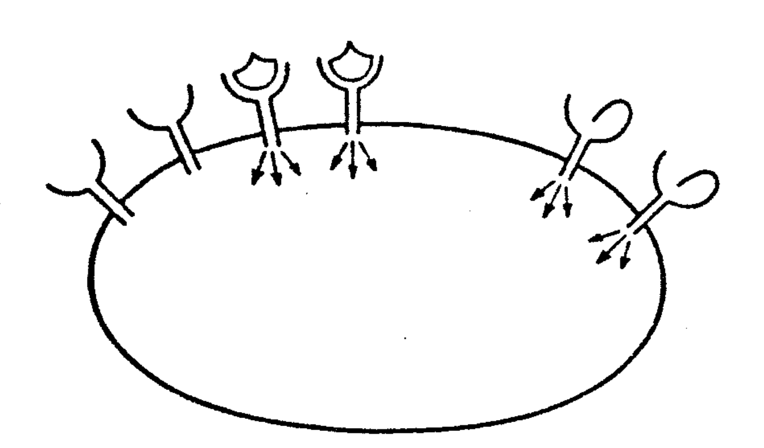
ولقد تم إفتراض ثلاثة ميكانيكيات لشرح تأثير الإنكوجينات (Oncogenes) والتي تؤدي بالخلية إلي فقد إعتمادها علي عوامل النمو الخارجية وهي :

١) يفترض أن يكون تأثير الـ (Oncogenes) عن طريق الإفراز الذاتي (autocrine) حيث يكون ناتج جين السرطان عبارة عن عامل نمو ذو قدرة فائقة علي الإرتباط بمستقبله علي الخلية المفرزة له فيزيد من القدرة التنبيهية لإستمرار إحداث النمو دون توقف .كما يتضح من الشكل التالي :

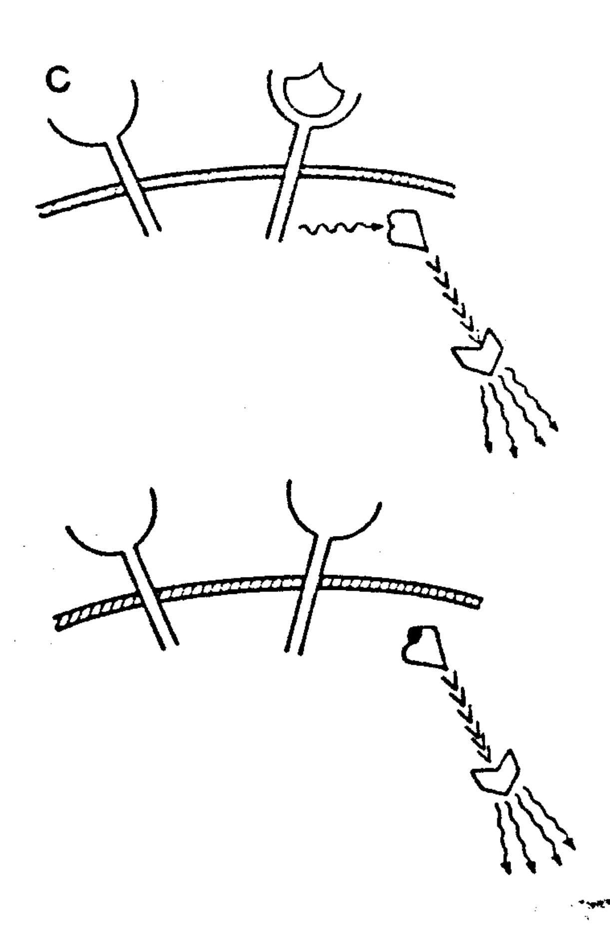


٢) وفي الإفتراض الثاني يفترض تعديل طبيعة نشاط المستقبل (Receptor alteration) حيث يستمر المستقبل نشطا دوئما حاجة إلي إرتباطه باي عامل أو هرمون نمو .وهو ما يظهره

الشكل التخطيطي التالي :



٣) أما الإحتمال الثالث فيفترض فيه أن يستمر قدرة المستقبل لإنتاج رسالة ثـــانوية (مثل البروتين المنبه للـ GTP) دون حاجة إلي أي إرتباطه بأي من عوامل أو هرمونات النمو . كا يتضح من الشكل التالي .



ويمكن تلخيص أهم جينات السرطان (Oncogenes) في الجـدول التـالي . والـذي أوضحنـا في خانته الثانية (Retrovirus)المصدر الذي عزل منه جين السرطان الفيروسي (Vital Oncogene) لأول مرة . أما في الخانة الثالثة (Tumer) فقد بينا نوع السرطان الذي يسببه عامل السـرطان وبينا في الخانة الرابعة (Oncogenic protein) الأورام الآدمية أو الحيوانية الـتي تسببها عوامـل أخري غير الفيروسات . ولقد تم إستخراج معلومات هذا الجدول نقلا عن (T. Hunter) عام ١٩٨٤ في مقاله المعنون (The Proteins of Oncogenes) والمنشور في Sci. Am. 251,70-79

Name of oncogene	Retrovirus	Tumor	Oncogenic protein: Cellular location	Oncogenic protein: Function	Oncogenic protein: Class
src	Chicken sarcoma	—	Plasma membrane		
yes	Chicken sarcoma	—	Plasma membrane (?)		
fgr	Cat sarcoma	—	(?)		
abl	Mouse leukemia	Human leukemia	Plasma membrane	Tyrosine-specific protein kinase	Class 1 (cytoplasmic tyrosine protein kinases)
fps	Chicken sarcoma	—	Cytoplasm (plasma membrane?)		
fes	Cat sarcoma	—	Cytoplasm (cytoskeleton?)		
ros	Chicken sarcoma	—	(?)		
erb-B	Chicken leukemia	—	Plasma and cytoplasmic membranes	EGF receptor's cytoplasmic tyrosine-specific protein-kinase domain	
fms	Cat sarcoma	—	Plasma and cytoplasmic membranes	Cytoplasmic domain of a growth-factor receptor (?)	Class 1-related (potential protein kinases)
mil	Chicken carcinoma	—	Cytoplasm	(?)	
raf	Mouse sarcoma	—	Cytoplasm	(?)	
mos	Mouse sarcoma	Mouse leukemia	Cytoplasm	(?)	
sis	Monkey sarcoma	—	Secreted	PDGF-like growth factor	Class 2 (growth factors)
Ha-*ras*	Rat sarcoma	Human carcinoma, rat carcinoma	Plasma membrane		
Ki-*ras*	Rat sarcoma	Human carcinoma, leukemia and sarcoma	Plasma membrane	GTP binding	Class 3 (cytoplasmic, GTP binding)
N-*ras*	—	Human leukemia and carcinoma	Plasma membrane		
fos	Mouse sarcoma	—	Nucleus	(?)	
myc	Chicken leukemia	Human lymphoma	Nucleus	DNA binding	
myb	Chicken leukemia	Human leukemia	Nucleus	(?)	
B-*lym*	—	Chicken lymphoma, human lymphoma	Nucleus (?)	(?)	Class 4 (nuclear)
ski	Chicken sarcoma	—	Nucleus (?)	(?)	
rel	Turkey leukemia	—	(?)	(?)	
erb-A	Chicken leukemia	—	(?)	(?)	Unclassified
ets	Chicken leukemia	—	(?)	(?)	

المواد شبه الهرمونية التي تنتجها الجاميطات (Gamones)

لقد أثبتت نتائج الدراسات الحديثة - التي أجريت لمعرفة ميكانيكية الإخصاب في بعض الحيوانات البحرية اللافقارية - أن لكل من البويضة والحيوان المنوي القدرة علي إنتاج مواد لهابعض التأثيرات الهرمونية سميت بالجامونات (Gamones) وهي كلمة من مقطعين الأول (Ga) مشتق من (Gametes) والثاني (mone) مشتق من (Hormone) . أي المواد الشبه هرمونية التأثير التي تنتجها الجاميطات . ولم يثبت حتي الآن كونها هرمونات تشبه الهرمونات التقليدية فلم يمكن فصلها أومعرفة تركيبها الكيميائي وطريقة تكوينها وإفرازها وإلا سميت بالهرمونات الجاميطية . وللتمييز بين المواد التي تنتجهاالبويضات عن تلك التي تنتجها الحيوانات المنوية سميت في الأنثي بالـ (Gvnogamones) وفي الذكر بالـ (Androgamones) . ويختلف الإسمان في المقطع الأول فالمقطع (Gyno) مشتق من كلمة (Gynacology) أي علم أمراض النساء أما المقطع (Andro) فمشتق من إسم الهرمونات الأندروجينية الذكرية Androgens) .
ولقد إستخلص من نتائج هذه الدراسات أن الجامونات أربعة : منها إثنتان تنتجها البويضات وإثنتان تنتجها الحيوانات المنوية . نوضح بيانها وتأثيراتها فيما يلي :

الجامونات التي تنتجها البويضات (Gynogamones) :

١) الـ Gynogamone I يعتقد أنه ينشط الحيوان المنوي للحركة والعوم .
٢) الـ Gynogamone II ينحصر تأثيره في جعل سطح الإسبرم لزجا لذا فيعتبر عاملا مساعدا علي إلتصاق الإسبرم بالبويضة لوقت يمكنه من إختراقها .

الجامونات التي تنتجها الحيوانات المنوية (Androgamones) :

١) الـ Androgamon I ويعتقد أنه يثبط حركة الإسبرم توفيرا للطاقة المحدودة والمخزنة لحين الحاجة إليها في عملية الإخصاب .
٢) الـ Androgamon II يعمل علي إذابة أغشية البويضة لتسهيل إختراق خلية الحيوان المنوي إلي داخل البويضة .

Appendix ملحــــــــــــق

الرموز المختصرة لأسماء الهرمونات

Abriviations of hormones name

كثيرا ما يصادف القارئ لبعض المراجع في علم الغدد الصماء حروف ترمز لإختصارات في أسماء بعض الهرمونات أو المركبات ذات الأسماء الطويلة نسبيا لذا رأينا أن نبين فيما يلي معاني أهم الإختصارات الشائعة .

ACTH	Adrenocorticotrophic hormone .
ADH	Antiduritic hormone .
ANF	Atrial Natriuretic Factor .
ATP	Adenosine triphosphate .
ADP	Adenosine diphosphate .
AMP	Adenosine monophosphate .
cAMP	cyclic Adenosine monophosphate .
AVP	Arg - Vasopressin .
CCK	Cholecystokinin .
CRF	Corticotropic releasing factor .
CT	Thyroid / parathyroid Calcitonin .
DHEA	Dehydroepiandrosterone .
DOC	11-Deoxycorticosterone .
DPN	Diphosphopyridine nucleotide or (NAD)
EGF	Epidermal growth factor .
EP	Epinephrine .
FGF	Fibroblast growth factor .
FSH	Follicle - Stimulating Hormone .

GABA	Gamma aminobutyric acid .
GH	Growth Hormone,Somatomammotropin,Somatoropin.
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide .
GLI	Entroglucagon .
GRH	Gonadotropin Releasing Hormone .
GRF	Growth hormone relreasing factor .
GTP	Guanosine triphosphate
GDP	Guanosine diphosphate
GMP	Guanosine monophosphate
hCG	Human chorionic gonadotropin .
hPL	Human placental lactogen .
IGF	Insulin - like growth factor .
LATS	Long - acting thyroid stimulator .
LH	Luteinizing hormone .
LPH	Lipotropin hormone .
LT	Leukotrienes .
LTA_4	Leukotriene A_4.
LTAS	Leukotriene AS
LTB	Leukotrienes B .
LTC	Leukotriene C .
LTC_5	Leukotriene C_5 .
MIF	Melanotropin release inhibiting factor .
MRF	Melanotropin inhibiting factor .
MSH	Melanocyte - stimulating hormone .
NAD	Nicotinamide - adenine dinucleotid .
NADP	Nicotinamide - adenine dinucleotid phosphate .

NADPH	Reduced Nicotinamide- adenine dinucleotid phosphate
NGF	Nerve growth factor .
NEP	Norepinephrine (Noradrinaline) .
OAF	Osteoclast - activating factor .
PGE_1	Prostaglandin E_1
PGE_2	Prostaglandin E_2
PGF_1	Prostaglandin F_1
PGF_2	Prostaglandin F_2
PGA_2	Prostaglandin A_2
PG I_2	Prostacyclin .
PP	Pancreatic polypeptide .
PRL	Prolactin .
PRH	Prolactin - releasing hormone .
PTH	Parathyroid hormone .
SP	Substance P .
T_3	Triiodothyronine.
T_4	Tetraiodothyronine (Thyroxine)
THF	Thymic Hormonal Factor .
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TRH	Thyrotropic Releasing Hormone .
TXB_2	Thromboxane B_2 .
TXA_2	Thromboxane A_2 .
VIP	Vasointestinal peptide .

تصنيف هرمونات الثدييات العليا المعروفة

أولا : الهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية

Amino acid - drived hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Adrenals		
Epinephrine (EP) (adrenaline)	Adrenal medulla (CNS)	Glycogenolysis in liver; increases blood pressure
Intestine		
Histamine	Gut, CNS, mast cells, many tissues	Gastric secretion; may affect CNS
Bursa of Fabricius (chickens)		
Bursin	Bursa of Fabricius	A tripeptide inducing differentiation of avian and mammalian B-precursor cells
Nervous system		
(Acetylcholine)	Neurons	Variety of activities in nervous system; innervates adrenal medulla
Dopamine (also believed to be PIF)	CNS	Inhibits PRL release (and other actions)
γ-Aminobutyric acid (GABA)	CNS	Neurotransmitter; inhibits release of CRF and PRL
Norepinephrine (NEP) (noradrenaline)	CNS neurons	Neurotransmitter; increases blood pressure
Serotonin	CNS neurons, gut	Affects smooth muscles + nerves; stimulates release of GH, TSH, ACTH (CRF), and inhibits LH release
Pineal gland		
Acetylserotonin		Affects GH release from anterior pituitary
Melatonin		Inhibits GH release from anterior pituitary; affects reproductive functions
Octopamine		Inhibition of monoamine oxidase
Thyroid/parathyroid gland		
Thyroxine (T_4) and triiodothyrone (T_3)	Thyroid gland	Increases oxidation rates in tissues

ثانيا : الهرمونات المشتقة من الحمض الدهني (الأراكيدونيك)

Fatty acid (arachidonic acid) - drived hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Blood		
Prostacyclin (PGI_2)	Vascular endothelium, blood	Prevents aggregation of platelets
Thromboxane B_2 (TXB_2)	Platelets	Metabolite of TXA_2
Lung		
Leukotrienes (LT)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene A_5 (LTA_5)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene C (LTC)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene A_4 (LTC_4)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene C_5 (LTC_5)		Long-acting bronchoconstrictor
Leukotriene B (LTB)		Long-acting bronchoconstrictor
Thromboxane A_2 (TXA_2)	Platelets, lung, etc.	Causes platelet aggregation
Prostaglandins		
Prostaglandin E_1 + E_2 (PGE_1 or PGE_2)	Wide variety of cells	Stimulates cyclic AMP
Prostaglandin $F_{1\alpha}$ + $F_{2\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$ or $PGF_{2\alpha}$)	Wide variety of cells	Active in dissolution of corpus luteum; ovulation + parturition contractions
Prostaglandin A_2 (PGA_2)	Kidney	Hypotensive effect

ثالثا : هرمونات الـ Autoimmune antibodies acting like unregulated hormones

Autoimmune antiinsulin	Human	Produces diabetes-like syndrome
Long-acting thyroid stimulator (LATS)	Human	Stimulates thyroid-like TSH, but is not regulated by thyroid hormone

رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Adrenals		
Met-enkephalin + Leu-enkephalin	Adrenal medulla and CNS cells	Analgesic actions in CNS; other unknown effects
Blood		
Angiotensin II	Blood, lungs, brain, many tissues	*Zona glomerulosa* cells of adrenal cortex to stimulate synthesis + release of aldosterone
Bradykinin	Plasma, gut, other tissues	Vasodilator; lowers blood pressure
Osteoclast-activating factor (OAF)	Human leukocytes	Stimulates bone resorption *in vitro*
Platelet growth factor	Platelets	Similar to FGF
Heart		
Atrial natriuretic factor (ANF; also known as atriopeptin)	Atria	Blood pressure lowering; stimulates renal sodium excretion; increases GFR and urine volume
Hypothalamus hormones		
Arg-vasotocin	Hypothalamus and pineal gland	Regulates reproductive glands
Corticotropic-releasing factor (CRF)	Hypothalamus	Releases ACTH + β-endorphin in anterior pituitary
Gonadotropic-releasing hormone (GRH)	Hypothalamus, distributed in CNS; milk; gonadal cells containing GRH receptors	Releases FSH and LH in anterior pituitary
Growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin)	Hypothalamus, extrahypothalamic brain, spinal cord, pancreas, stomach, and intestine	Inhibits release of GH and TSH in anterior pituitary, regulates pancreatic hormones
Growth hormone releasing factor (GRF)		Releases GH in anterior pituitary
Melanotropin release inhibiting factor (MIF)		Prevents release of MSH in anterior pituitary; probably not in man
Melanotropin releasing factor (MRF)		Releases MSH in anterior pituitary; probably not in man

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Neurotensin	Hypothalamus, intestine (mucosa)	May have neurotransmitter actions; in pharmacological amounts, has several effects on gut
Prolactin releasing factor (PRH or TRH)		Releases PRL in anterior pituitary
Substance P (SP)	Hypothalamus and CNS, intestine	Transmits pain and other functions; increases smooth muscle contractions of GI tract
Thyrotropic releasing hormone (TRH)	Hypothalamus, extra-hypothalamic brain, spinal cord, and brain stem	Releases TSH and PRL in anterior pituitary
Intestine		
Bombesin	Nerves + endocrine cells of gut	Hypothermic hormone; increases gastrin + gastric acid secretion; many other actions
Cholecystokinin (CCK) (pancreozymin)		Stimulates gallbladder contraction + bile flow; enhances secretion of pancreatic enzymes
Enteroglucagon (different from pancreatic glucagon) (GLI, glucagon-like immunoreactivity)	Gut, L cells of ileum and colon, brain	May have some role in glucose homeostasis
Gastric inhibitory polypeptide (GIP)	Duodenum	Inhibits gastric acid secretion; stimulates insulin secretion when blood glucose level >25 mg/dl above fasting level
Glicentin		Glucagon-like activity
Gastrin	G cells in midpyloric glands, in stomach antrum	Increases secretion of gastric acid + pepsin + many other effects
Secretin	Duodenum when pH of its contents is less than 4.5	Stimulates pancreatic acinar cells to release bicarbonate + water which are transported to duodenum to elevate pH

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد Polypeptides hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Vasointestinal peptide (VIP)	GI tract, hypothalamus, + elsewhere	Neurotransmitters in peripheral autonomic nervous system; relaxes smooth muscles of circulation; increases secretion of water and electrolytes from pancreas and gut
Kidney		
Erythropoietin		Acts on bone marrow to induce terminal differentiation + initiation of hemoglobin synthesis
Liver		
Somatomedins (IGF and IGF_2 = insulin-like growth factors)	Liver, muscle, kidney, + other tissue	Cartilage sulfation; somatic cell growth, insulin-like effect
Lung		
Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis	Lung mast cells	After release, selective chemoattractants for eosinophils
Other		
Colony-stimulating factor; macrophage growth factor	Kidney, lung, spleen, peritoneal exudates	Stimulates conversion of white blood cell precursors to granulocytes and mononuclear phagocytes
HLA antigen: somatomedin(s) (IGF and IGF_2 = insulin-like growth factors)	Liver, muscle, kidney, + other tissues	Cartilage sulfation; somatic cell growth; insulin-like effects
Ovaries		
Relaxin	Corpus luteum	Increases during gestation (may inhibit myometrial contractions)
Pancreas		
Glucagon	A cells	Glycogenolysis in liver, increases cyclic AMP
Insulin	B cells	Glucose utilization in liver; promotes synthesis of glycogen
Pancreatic polypeptide (PP)	Pancreatic islets (peripheral cells of)	Has a number of effects on gut in pharmacological amounts

تابع رابعا : الهرمونات عديدة البتيد Polypeptides hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Proinsulin	B cells	Precursor to insulin
Pituitary		
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Adenohypophysis	Stimulates synthesis and release of cortisol and dehydroepiandrosterone from adrenal cortex
Arg-vasopressin (AVP or ADH)	Posterior pituitary	Increases water reabsorption in kidney
β-Endorphin	*Pars intermedia* and CNS cells	Analgesic actions in CNS
Fibroblast growth factor (FGF)		Stimulates proliferation of cells derived from endoderm and mesoderm in presence of serum
Follicle-stimulating hormone (FSH)	Adenohypophysis	Stimulates development of ovarian follicle and secretion of estrogen; stimulates seminal tubules and spermatogenesis
Growth hormone (somatomammotropin or somatotropin) (GH)	Adenohypophysis	Somatic cell growth mediated by somatomedins, hyperglycemia, liver steroid metabolism, bone sulfation reactions
Lipotropin (LPH)	Adenohypophysis	Fat mobilization; source of opioid peptides
Luteinizing hormone (formerly "interstitial cell regulating hormone" in reference to male) (LH)	Adenohypophysis	Stimulates Leydig (interstitial) cell development in male + production of testosterone; stimulates corpus luteum and its production of progesterone in female
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	Adenohypophysis pars intermedia	CNS functions (e.g., in memory retention) and skin-darkening reaction
Motilin	Duodenum (jejunum), pineal, pituitary	Acts on GI tract to alter motility; stimulates contraction of fundus + antrum + decreases gastric emptying

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Ovarian growth factor		Prolongs ovarian cell survival
Oxytocin	Posterior pituitary, hypothalamus	Lactating mammary gland, milk letdown; uterine contraction at parturition
Prolactin (PRL)	Adenohypophysis	Synthesis of milk constituents in mammary gland; stimulates testosterone production; secondary growth hormone effects in liver (e.g., as hyperglycemic agent); mammary gland secretory cell differentiation
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Adenohypophysis	Stimulates thyroid gland follicles to secrete thyroid hormone
Placenta		
Human chorionic gonadotropin (hCG)		LH-like functions, maintains progesterone productivity during pregnancy
Human placental lactogen (hPL)		Acts like PRL and like GH because of large amount of hPL produced
Salivary gland		
Epidermal growth factor (EGF), formerly urogastrone		Stimulates proliferation of cells of ectodermal and mesodermal origin with serum; inhibits gastric secretion
Skin		
Alytesian	Amphibian skin	Stimulates gastric acid secretion
Cerulein	Frog skin	Simiiar to CCK + gastrins
Litorin	Amphibian skin	Stimulates gastric secretion
Ranatensin	Amphibian skin	Stimulates gastric secretion
Submaxillary gland		
Nerve growth factor (NGF)		Differentiation and growth of embryonic dorsal root ganglia

تابع رابعا : الهرمونات عديدة الببتيد : Polypeptides hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Testes		
Antimullerian hormone	Fetal Sertoli cells of the testes	Mediates involution of the mullerian ducts
Inhibin	Seminiferous tubule (and ovary)	Negative feedback inhibitors of FSH secretion from anterior pituitary
Thymus		
Thymic humoral factor (THF)		Activates adenylate cyclase in thymus + spleen cells
Thymopoietin I and II, α-thymosin		Stimulates phagocytes; stimulates differentiation of precursors into immune competent T cells
Thyroid/parathyroid		
Calcitonin (CT)	Parafollicular C cells of thyroid gland	Lowers serum calcium
Parathyroid hormone (PTH)	Parathyroid glands	Stimulates bone resorption; stimulates phosphate excretion by the kidney

خامسا : الهرمونات الإستيرويدية Steroid Hormones

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Adrenals		
Aldosterone and 11-deoxycorticosterone (DOC)	*Zona glomerulosa* of adrenal cortex	Salt retention in kidney
Cortisol (hydrocortisone)	*Zona fasciculata* and *zona reticularis* of adrenal cortex	Antistress hormone, carbohydrate metabolism, circulating glucose increased; liver glycogen increased; depresses immune system; antiinflammatory agent
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	*Zona reticularis* of adrenal cortex	Weak androgen; major secretion of fetal adrenal cortex; can be converted to estrogen; may have other unknown actions
Brain		
Catecholestrogens		Stimulates catecholamine receptors in CNS

تابع خامسا : الهرمونات الإستيرويدية Steroid Hormones :

إسم الهرمون	مصدره	تأثيراته
Kidney		
1,25-Dihydroxyvitamin D_3 (1,25-dihydroxy-cholecalciferol)		Stimulates a Ca^{2+} binding protein in variety of tissues, especially in intestine, and causes stimulation of Ca^{2+} transport
24R,25-Dihydroxy-vitamin D_3 (24R,25-di-hydroxycholecalciferol)		Has receptor in chondrocytes (also parathyroid gland)
Ovaries		
17β-Estradiol and estriol	Ovarian follicle (corpus luteum)	Uterine endometrium development, female tissues
Progesterone	Corpus luteum, placenta (ovarian follicle)	Breast development; uterine endometrium development
Testes		
Dihydrotestosterone	Seminiferous tubule + other male tissues (e.g., prostate)	Conversion product of testosterone which binds to androgen receptor
Testosterone	Leydig cells (interstitial cells of testis) (adrenal)	Spermatogenesis/male characteristics

خامسا : مواد الرسالة الثانية Second messenger substances :

Arachidonic acid	All cell membranes	Precursor of prostaglandins
Ca^{2+} (and calmodulin)	All cells	Required for secretory activity; enzyme regulator
Cyclic AMP	Many cells	Protein phosphorylation
Cyclic GMP	Many cells	
Diadenosinetetraphosphate	Many cells	Ligand of binder associated with DNA polymerase α

خامسا : الهرمونات الحشرية Insect hormones :

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Stimulates molting		Ecdysone (steroid)
Controls molting		Juvenile hormone (JH) (hydrocarbon terpenoid)

سادسا : الهرمونات النباتية Plant hormones :

تأثيراته	مصدره	إسم الهرمون
Stimulates extension growth and cell division in cambrium and foot	All higher plants and some lower plants	Auxins (indoleacetic acid)
Stimulates extension growth	Widespread plant regulators	Giberellins (diterpenoid cells)
Promotes cell division		Kinins (N-substituted)

الأحمـــــاض الأمينيـــــــة

Amino Acid

ينتج عن التحليل المائي لمختلف البروتينات عشرون حمضا أمينيا مختلفا .وكثـيرا مـا يكتب تتابع الأحماض الأمينية في جزئ الهرمون عديد الببتيد بأسمائها المختصرة . وقـد يكتـب الإسم المختصر للحمض الأميني في حرف واحد أو في ثلاثة أحرف كما يلي :

إسم الحمض الأميني الكامل	الإختصار في ثلاثة أحرف	الإختصار في حرف واحد
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartic acid	Asp	D
Cysteine	Cys	C
Glutamic acid	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine	Met	M
Phenylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

ولعل أبسط الأحماض الأمينية تركيبا هو الجليسين (Glycine) أو الـ amino-acitic acid

$$H-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-COOH \qquad H-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}}-COOH$$

acetic acid — amino-acetic acid (glycine)

يليه الحمض الأميـني الألانـين(alanine) أو الـ amino propionic acid الـذي يوجـد علـي صورتين الفا (α) إذا كانت مجموعـة الأمـين علـي ذرة الكربـون الفـا (α) وبيتـا (β) إذا كانت مجموعة الأمين علي ذرة الكربون بيتا (β) كما يتضح من الآتي :

$$H-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-COOH \qquad H-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}}-COOH \qquad H-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}}-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{H}{|}}{C}}-COOH$$

propionic acid — α-amino-propionic acid (alanine) — β-amino-propionic acid (β alanine)

وبنفس الطريقة فإنه يمكن للحمض (butyric acid) أن يعطي ثلاثة أحماض أمينية ممكنة وهكذا وعلي العموم توجد الأحماض الأمينية العشرون ـ في البروتينات ـ علي صورة(α amino acid) حيث يكون لها التركيب العام التالي :

$$R-\overset{\overset{H}{|}}{\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}}-COOH$$

حيث تمثل الـ R ذرة إيدروجين (H) في الجليسين أو (CH_3) في الألانـين وترتبـط ذرة الكربون الفا (α) في كل الأحماض الأمينية (ماعدا الجليسين) بأربعة ذرات أو مجاميع مختلفة . وعليه فتكون تلك الذرة غير متناظرة .

ويمكن تقسيم الأحماض الأمينية (العشرون) المتحصل عليها من تحليل البروتينات كما يلي :

أولا : الأحماض الأمينية الأليفاتية Aliphatic amino acids :

وتنقسم إلي أربعة مجموعات هي :

١) الأحماض وحيدة الأمين وحيدة الكربوكسيل Monoamino - monocarboxylic acids

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

Name	Structure
Glycine (Gly) (amino-acetic acid)	$CH_2(NH_2)-COOH$
L(+)Alanine (Ala) (α-amino-propionic acid)	$CH_3-CH(NH_2)-COOH$
L(−)Serine (Ser) (α-amino-β-hydroxy-propionic acid)	$CH_2(OH)-CH(NH_2)-COOH$
L(+)Threonine (Thr) (α-amino-β-hydroxy-butyric acid)	$CH_3-CH(OH)-CH(NH_2)-COOH$
L(+)Valine (Val) (α-amino-isovaleric acid)	$(CH_3)_2>CH-CH(NH_2)-COOH$
L(−)Leucine (Leu) (α-amino-isocaproic acid)	$(CH_3)_2>CH-CH_2-CH(NH_2)-COOH$
L(+)Isoleucine (Ile) (α-amino-β-methylvaleric acid)	$(CH_3)(C_2H_5)>CH-CH(NH_2)-COOH$

٢) الأحماض وحيدة الأمين ثنائية الكربوكسيل Monoamino-dicarboxylic acids

وتشمل الأحماض الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

L(−)Aspartic acid (Asp)

(α-amino-succinic acid)

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

and its amide asparagine ($Asp(NH_2)$ or Asn)

$$\begin{array}{c} CONH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

L(+)Glutamic acid (Glu)

(α-amino-glutaric acid)

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

and its amide glutamine ($Glu(NH_2)$ or Gln)

$$\begin{array}{c} CONH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

٣) الأحماض ثنائية الأمين أحادية الكربوكسيل Diamino-monocarboxylic acids

وتشمل الأحماض الأتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

L(+)Arginine (Arg)

(α-amino-δ-guanido-valeric acid)

$$\begin{array}{c} NH_2 \\ / \\ C{=}NH \\ \backslash \\ NH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

L(+)Lysine (Lys)

(α, ε-diamino-caproic acid)

$$\begin{array}{c} CH_2-NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

٤) الأحماض الأمينية المحتوية على كبريت Sulphur - containing amino acids :

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها وتراكيبها الكيميائية :

L(−)Cysteine (α-amino-β-thiol-propionic acid) (Cys) and L(−)Cystine (dicysteine) (CySSCy)

$$\begin{array}{c} CH_2-SH \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} CH_2-S & - & S-CH_2 \\ | & & | \\ CH-NH_2 & & CH-NH_2 \\ | & & | \\ COOH & & COOH \end{array}$$

L(−)Methionine (Met)

(α-amino-γ-methylthiol-butyric acid)

$$\begin{array}{c} CH_2-S-CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

ثانيا : الأحماض الأروماتية ومختلفة الحلقة Aromatic and heterocyclic acids:

وتشمل الأحماض الأمينية الآتي بيان أسمائها تراكيبها الكيميائية :

L(–)Tyrosine (α-amino-β-p-hydroxyphenyl-propionic acid) (Tyr)

$$HO-C_6H_4-CH_2-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

L(–)Phenylalanine (α-amino-β-phenyl-propionic acid) (Phe)

$$C_6H_5-CH_2-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

L(–)Histidine (α-amino-β-iminazolyl-propionic acid) (His)

CH═C—CH_2—CH—COOH
| | |
N   NH NH_2
⟍ ⟋
CH

L(–)Tryptophan (α-amino-β-indole-propionic acid) (Trp)

CH_2—CH—COOH
|
NH_2
N
H

L(–)Hydroxyproline (Hyp)

HO—CH—CH_2
| |
CH_2 CH—COOH
⟍ ⟋
NH

L(–)Proline (α-pyrrolidine-carboxylic acid) (Pro)

CH_2—CH_2
| |
CH_2 CH—COOH
⟍ ⟋
NH

الشفرة الوراثية

Genetic Code

يعبر عن الشفرة الوراثية بتتابع ثلاثة نيوكلوتيدات كما تظهر في الـ (mRNA). ويقرأ تتابع كل شفرة من الشمال إلي اليمين إبتداء من النهاية (5`) في إتجاه النهاية (3`). وتظهر الشفرات (UAA), (UAG), and (UGA) في نهاية سلسلة (CT) عديد الببتيد. ولا يوجد شفرة خاصة لبداية سلسلة عديد الببتيد طالما كان الميثيونين (Met) دائما الحمض الأميني الأول.

الوضع الأول عند النهاية (5`)	الوضع الثاني				الوضع الثالث عند النهاية (3`)
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	C.T.	C.T.	A
	Leu	Ser	C.T.	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Ans	Ser	U
	Ile	Thr	Ans	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

النيوكليوتيدات ذات الأهمية الحيوية في تنظيم ميكانيكية التأثيرات الهرمونية

تتكون الأحماض النووية (Nucleic acids) والتي تشمل الـ (DNA) والـ (RNA) من وحدات تركيبية تعرف بالنيوكليوتيدات (Nucleotides). وتتكون النيوكليوتيد من قاعدة (base) بيورين (purine) أو بيريميدين (pyrimidine) مرتبطة بسكر خماسي (pentose sugar) الذي يتم أسترته (esterified) بحمض الفوسفوريك .

Base —— Sugar —— Phosphate

السكر الخماسي Pentose sugar :

يحتوي نيوكلوتيدات الحمض النووي الـ (RNA) علي سكر الريبوز (Ribose) أما الحمض النووي الـ (DNA) فيحتوي علي سكر الديزوكسي ريبوز (2-deoxyribose)

ribose

deoxyribose

قواعد البيريميدين Pyrimidine bases :

تشتق كل قواعد البيريميدين من مركب أبوي يعرف بالـ Pyrimidine والذي يتكون من حلقة سداسية تحتوي علي أربعة ذرات كربون وذرتين نيتروجين كالآتي :

وتعتبر السيتوزين (Cytosine) والثيمين (Thymine) واليوراسيل (Uracil) من أهم مشتقات البيريميدين الموجودة في الأحماض النووية .

cytosine

uracil

thymine
5-methyl-uracil

كما يوجد من البريميدينات الألوكسان (Aloxan) الذي يستعمل في إحداث البول السكري تجريبيا والثيوراسيل (Thiouracil) الذي يستعمل في علاج فرط نشاط الدرقية (hyperthyroidism) .

alloxan

thiouracil

قواعد البيورين Purine bases :

تشتق قواعد البيورين من مركب أبوي يعرف بإسم البيورين (Purine) الذي يتكون من حلقة بيريميدين (Pyrimidine ring) وحلقة إيميدازول (imidazole) مندمجتان معا

purine

ويعتبر الأدينين (Adinine) والجوانين (Guanine) من أهم قواعد البيورين

adenine guanine

ويوجد في الطبيعة من البيورينات الأخري الهيبوكسانثين(Hyoxanthine) والزانثين(Xanthine) وحمض البوليك (Uric acid) .

hypoxanthine xanthine uric acid

النيوكلوسيدات (Nucleosides) :

تتكون النيوكليوسيدات من إندماج قاعدة من البيورين أو البيريميدين مع السكر الخماسي . فمثلا عند إندماج الأدينين مع الريبوز يتكون ريبونيوكليوسيد (Ribonucleoside) يسمي بالأدينوزين (Adinosine) .

adenosine

uridine

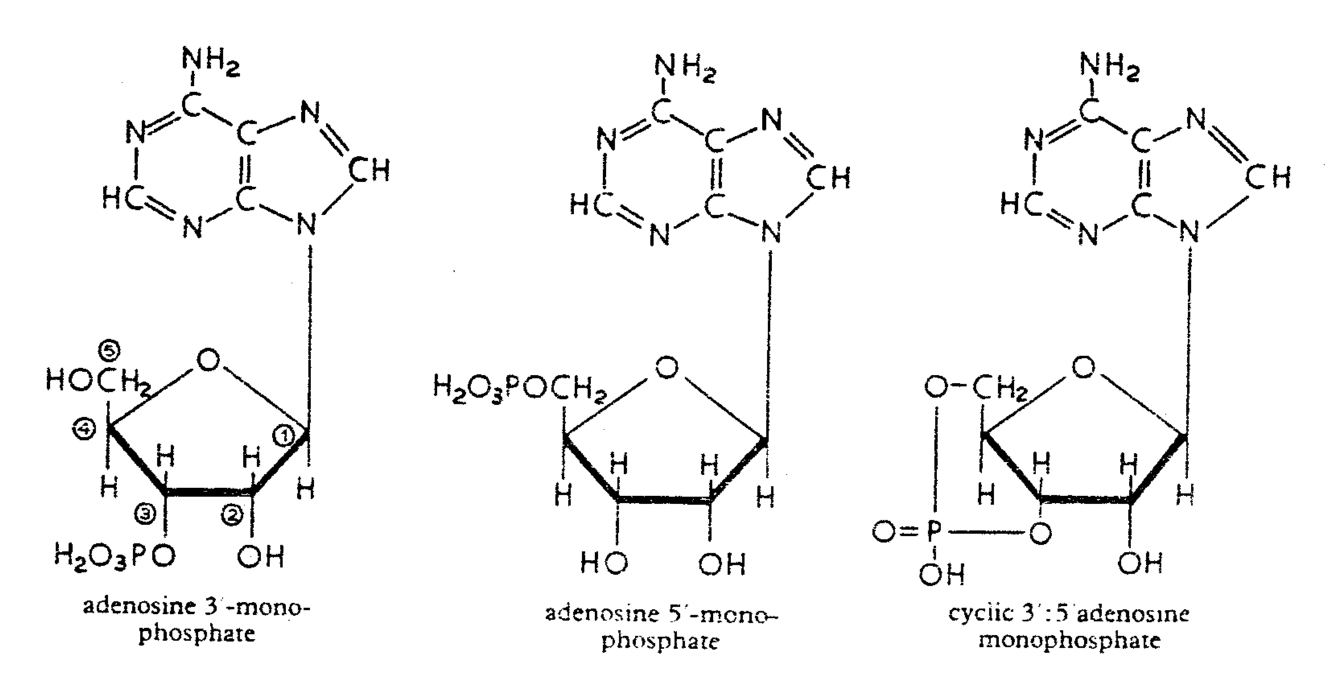
وتسمي النيوكليوسيدات المتكونه من سكر الريبوز بالريبونيوكليوسيدات (Ribonucleocides) أمـا النيوكليوسيدات المتكونـه مـن سكر الديزوكسي ريبـوز (Deoxyribose)بالديزوكسـي ريبونيوكليوسيدات (Deoxyribonucleocides) . أنظر الجدول التالي :

Base	Ribonucleoside	Deoxyribonucleoside
Cytosine	Cytidine	Deoxycytidine
Uracil	Uridine	—
Thymine	—	Thymidine
Adenine	Adenosine	Deoxyadenosine
Guanine	Guanosine	Deoxyguanosine
Hypoxanthine	Inosine	—

ويفرق بين ذرات الكربون علي السكر وذرات الكربـون والنيـتروجين علـي القـاعدة الآزوتيـة بترقيم ذرات الكربون علي السكر بالأرقام .etc ... `3 , `2 , `1 وفي نيوكليوسيدات البيريميدين ترتبـط ذرة الكربـون رقـم ١ في البـيريميدين مـع ذرة الكربـون رقـم `1 للسـكر أمـا في نيوكليوسيدات البيورين فيتم الإرتباط بين ذرة النيتروجين رقـم ٩ للبيوريـن مع ذرة الكربـون رقم `1 للسكر .

النيوكليوتيدات Nucleotides :

يتكون النيوكليوتيد عند أسترة(estrified)شق السكر للنيوكليوسيد بحمض الفوسفوريك . فمثلا يمكن تكثيف الجوانوزين(guanosine) مع حمض الفوسفوريك لتكوين ريبونيوكليوتيد (ribonucleotide) يسمي جوانوزين أحادي الفوسفات (Guanosine monophosphate) أو الـ (GMP) وبنفس الطريقة يتكون النيوكليوتيد (AMP) (Adinosine monophosphate) من الـ Adinine — Ribose ---- Phosphate



adenosine 3′-monophosphate | adenosine 5′-monophosphate | cyclic 3′:5′adenosine monophosphate

وطالما يحتوي سكر الريبوز علي مجموعة إيدروكسيل (OH) حرة علي ذرة الكربون رقم 2`,3`,5` فإنه يمكن لمجموعة الفوسفات أن ترتبط علي أي من هذه الذرات الثلاثة . ولقد أمكن عزل جميع هذه النيوكليوتيدات أحادية الفوسفات . إلا أن أهمها وأكثرها شيوعا هي الصور 5` phosphate , 3` phosphate بالإضافة إلي الصورة الحلقية المعروفة بإسم (cAMP) (cyclic 3` : 5` cyclic adenosine monophosphate) وهي ذات أهمية خاصة في تنظيم ميكانيكيات التأثيرات الهرمونية كما بينا في مواضع كثيرة .

ويحتــوي النيوكليوتيد (5` - diphosphate) والنيوكليوتيد (5` - triphosphate) جزيئ أو إثنين من الفوسفـــات أكثر فمثلا يتكون الـ (GDP) (Guanosine 5`-diphosphate) والـ (GTP) (Guanosine 5`-triphosphate) من الـ (GMP) (Guanosine 5`-monophosphate) وبالمثل يتكون (ADP) Adenosine 5`-diphosphate و (ATP) Adenosine 5`diphosphate

adenosine 5′-diphosphate (ADP)

adenosine 5′-triphosphate (ATP)

ونوضح في الجدول التالي الإختصارات المتفق عليها للنيوكليوسيدات .

Standard abbreviations for nucleotides

Adenosine 5′-monophosphate	AMP
Adenosine 5′-diphosphate	ADP
Adenosine 5′-triphosphate	ATP
Adenosine 3′:5′ cyclic monophosphate	cAMP
Guanosine 5′-monophosphate	GMP
Guanosine 5′-triphosphate	GTP
Inosine 5′-monophosphate	IMP
Cytidine 5′-monophosphate	CMP
Uridine 5′-monophosphate	UMP
Deoxyadenosine 5′-monophosphate	dAMP
Deoxyguanosine 5′-monophosphate	dGMP
Deoxycytidine 5′-monophosphate	dCMP
Thymidine 5′-monophosphate	dTMP

قرائن الإنزيمات النيوكليوتيديتية The nucleotide Coenzymes :

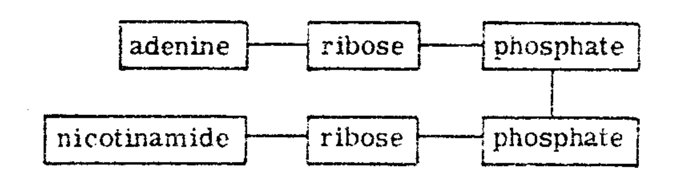
إن العديد من قرائن الإنزيمات عبارة عن نيوكلوتيدات سنناقش تركيبها فيما يلي . ففي الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) (adinosine triphosphate) يرمز لمجموعة الفوسفات القريبة من سكر الريبوز علي أنها مجموعة الفوسفات ألفا (α) بينما يشار للمجموعتين الأخرتين علي أنها مجموعة الفوسفات بيتا (β) وجاما (γ) .

نيوكليوتيدات النيكوتيناميد Nicotinamide nucleotides :

تحتوي نيوكليوتيدات الأحماض الأمينية - كما سبق أن بينا - علي قواعد بيورين وبريميدين . غير أن بعض قرائن الإنزيمات ثنائية النيوكليوتيد تحتوي علي نيكوتين أميد (nicotinamide) وهو عبارة عن أميد حمض النيكوتينيك (nicotinic acid amide) وبذا تسمي نيوكليوتيدات النيكوتيناأميد . والنيكوتيناميد هو فيتامين ضمن مجموعة فيتامين (B) المركب (Vitamine B complex) وهو أساسي لمنع مرض البلاجرا .

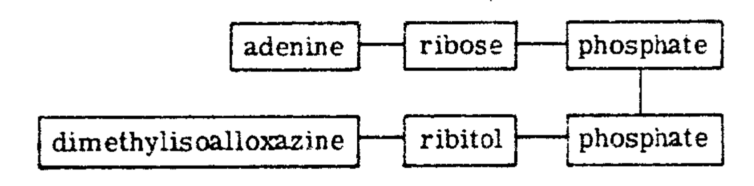
nicotinic acid nicotinamide

ويعتبر النيكوتينـاميد المعـروف بإسـم (NAD) (nicotinamide - adinine dinucleotid)
والذي كان يسمي سابقا بإسم الـ (diphosphopyridine nucleotide)(DPN) أو قرين الإنزيم I (Coenzim I) أحـد نيوكلوتيـدات النيكوتينـاميد .وهـو يحتـوي قـاعدتين إحداهمـا أدينـين والثانية نيكوتيناميد. أي أنه يتكون من الأدينين أحادي الفوسفات (AMP) مرتبط ـ عن طريق مجموعة الفوسفات ـ بنيوكلوتيد محتوي علي نيكوتيناميد لتكوين مركب ثنائي النيوكليوتيد



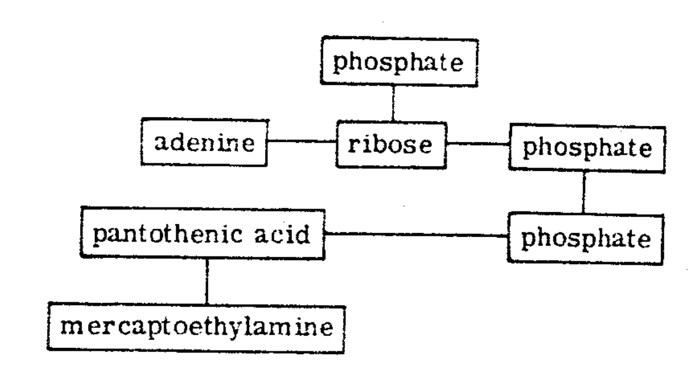
أما النيوكلوتيد الآخر المعروف بإسم (nicotinamide-adinine dinucleotid phosphate) أو الـ (NADP) فيختلـف عـن الـ (NAD) في إحتوائه علي مجموعة فوسـفات ثالثـة علـي ذرة الكربون رقم (`2) لسكر الريبوز المرتبطة بالأدينين . ولقد كان يطلق علي الـ (NADP) سابقا إسم (TPN) (triphosphopyridine nucleotid) أو قرين الإنزيم II أو (Coenzyme II) .

وضمن نيكليوتيدات الفلافين (Flavin nucleotides) يوجد نيوكلوتيـد ثنـائي ثـالث مهـم يسـمي (FAD) (Flavin-adinine dinucleotide) والـذي يختلـف في تركيبـة عـن الـ (NAD) في إحتوائه علي الـ (dimethylisoalloxazine) بدلا من النيكوتيناميد .



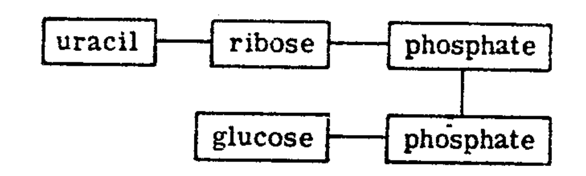
ويطلق إسم الفلافين (Flavin) علي ناتج تكثيف الـ (dimethylisoalloxazine) مع الريبيتـول (ribitol) وهو الكحول الناتج من سكر الريبـوز . أمـا إسـتر الفوسـفات (phosphate ester) للفلافين فيسمي (FMN) (Flavin mononucleotide) .

ويشبه <u>قرين الإنزيم</u> (A) أو <u>(Coenzyme A)</u> (إكتشفه Lipmann وهو مهـم في تمثيل الكربوهيدرات والدهون) في تركيبه نيوكليوتيدات النيكوتيناميد . ولكنه يحتوي علـي فيتامين حمض البانتوثينيك مرتبط مع مركـب الـ 2-mercaptoethylamine المعـروف بإسـم الـ (thioethanolamine) وتركيبه ($HS - CH_2 CH_2 - NH_2$) .



قرائن إنزيمات اليوريدين Uridine coenzymes :

تحتوي كل قرائن الإنزيمات السابق ذكرها علي الأدينين إلا أن بعض قرائن الإنزيمات الأخري تحتوي علي اليوراسيل (uracil) . وأهمها الـ (uridine diphosphate glucose) أو الـ (UDPGlucose) وهـو يعرف أيضا بإسـم الـ (uridine pyrophosphoglucose) أو الـ (UPPGlocose) وهو قرين إنزيم يشارك في تحويل الجلاكتوز إلي جلوكوز



جـــدول بتقسيـــم الإنزيـــمات

Name and Class	*Distribution*	*Substrate*	*End-products*
Enzymes Containing Co-enzymes I and/or II			
1. Alcohol dehydrogenase	Animal and plant tissues	Ethyl alcohol and other alcohols	Acetaldehyde and other aldehydes
2. Malic dehydrogenase	Animal and plant tissues	L(−) Malic acid	Oxaiacetic acid
3. Isocitric dehydrogenase	Animal and plant tissues	L-Isocitric acid	Oxalosuccinic acid
4. Lactic dehydrogenase	Animal tissues and yeast	Lactic acid	Pyruvic acid
5. β-Hydroxybutyric dehydrogenase	Liver, kidneys, and heart	L-β-Hydroxybutyric acid	Acetoacetic acid
6. Glucose dehydrogenase	Animal tissues	D-Glucose	D-Gluconic acid
7. Robison ester dehydrogenase	Erythrocytes and yeast	Robison ester (hexose-6-phosphate)	Phosphohexonic acid
8. Glycerophosphate dehydrogenase	Animal tissues	Glycerophosphate	Phosphoglyceric acid
9. Aldehyde dehydrogenase	Liver	Aldehydes	Acids
Enzymes Which Reduce Cytochrome			
1. Succinic dehydrogenase (as ordinarily prepared)	Plants, animals, and microörganisms	Succinic acid	Fumaric acid
Yellow Enzymes			
1. Warburg's old yellow enzyme	Yeast	Reduced coenzyme II	Oxidized coenzyme II and reduced yellow enzyme
2. Diaphorase	Bacteria, yeasts, higher plants, and animals	Reduced coenzyme I	Oxidized coenzyme I and reduced diaphorase
3. Haas enzyme	Yeast	Reduced coenzyme II	Oxidized coenzyme II and reduced yellow enzyme
4. Xanthine oxidase	Animal tissues	Hypoxanthine, xanthine, aldehydes, reduced coenzyme I, etc.	Xanthine, uric acid, acids, oxidized coenzyme I, etc. In presence of air, H_2O_2.
5. D-Amino acid oxidase	Animal tissues	D-Amino acids + O_2	α-Keto-acids + NH_3 + H_2O_2
6. L-Amino acid oxidases	Animals, snake venom	L-Amino acids	Keto acids and ammonia
7. TPN-Cytochrome C reductase	Yeast, liver	Reduced coenzyme II and cytochrome C	Oxidized coenzyme II and reduced cytochrome C
8. DPN-Cytochrome C reductase	Liver, yeast	Reduced coenzyme I and cytochrome C	Oxidized coenzyme I and reduced cytochrome C
Hydrases			
1. Fumarase	Living organisms in general	Fumaric acid + H_2O	L-Malic acid
2. Aconitase	Animals and plants	Citric acid	cis-Aconitic acid and L-isocitric acid
3. Enolase	Animal tissues and yeast	2-Phosphoglyceric acid	Phosphopyruvic acid + H_2O
Mutases			
1. Glyoxalase	Living organisms in general	Methyl glyoxal and other substituted glyoxals	D(−)Lactic acid
Desmolases			
1. Zymohexase (aldolase)	All cells	Fructose-1,6-diphosphate	Dihydroxyacetone phosphoric acid and phosphoglyceric acid
2. Carboxylase	Plant tissues	Pyruvic acid	Acetaldehyde and CO_2
3. β-Keto carboxylases	Animals, bacteria, plants	β-Keto acids	α-Keto acids
4. Amino acid decarboxylases	Plants, animals, bacteria	L-Amino acids	Amines and CO_2
5. Carbonic anhydrase	Erythrocytes	Carbonic acid	CO_2 + H_2O
Other enzymes			
1. Phosphorylase	Animal and plant tissues	Starch or glycogen and phosphate	Glucose-1-phosphate
2. Phosphohexoisomerase	Animal and plant tissues	Glucose-6-phosphate	Fructose-6-phosphate
3. Hexokinase	Yeast, animal tissues	Adenosinetriphosphate + glucose	Adenosinediphosphate + glucose-6-phosphate
4. Phosphoglucomutase	Plants and animals	Glucose-1-phosphate	Glucose-6-phosphate

تابع : جـــــدول تقسيــــم الإنزيــــمات

Name and Class	*Distribution*	*Substrate*	*End-products*
Hydrolases			
Carbohydrases		Carbohydrates	
1. Amylase	Pancreas, saliva, malt, etc.	Starch, dextrin, etc.	Maltose and dextrins
2. Lactase	Intestinal juice and mucosa	Lactose	Glucose and galactose
3. Maltase	Intestinal juice, yeast, etc.	Maltose	Glucose
4. Sucrase	Intestinal juice, yeast, etc.	Sucrose	Glucose and fructose
5. Emulsin	Plants	β-Glucosides	Glucose, etc.
Nucleases		Nucleic acid and derivatives	
1. Polynucleotidase	Pancreatic juice, intestinal juice, etc.	Nucleic acid	Nucleotides
2. Nucleotidase	Intestinal juice, and other tissues	Nucleotides	Nucleosides and phosphoric acid
3. Nucleosidase	Animal tissues	Nucleosides	Carbohydrate and bases
Amidases		Amino compounds and amides	
1. Arginase	Liver	Arginine	Ornithine and urea
2. Urease	Bacteria, soybean, jack bean, etc.	Urea	Carbon dioxide and ammonia
3. Glutaminase	Liver, etc.	Glutamine	Glutamic acid and ammonia
4. Transaminase	Animal tissues	Glutamic acid and oxalacetic acid, etc.	α-Ketoglutaric acid, aspartic acid, etc.
Purine Deaminases		Purine bases and derivatives	
1. Adenase	Animal tissues	Adenine	Hypoxanthine and ammonia
2. Guanase	Animal tissues	Guanine	Xanthine and ammonia
Peptidases		Peptides	
1. Aminopolypeptidase	Yeast, intestines, etc.	Polypeptides	Simpler peptides and amino acids
2. Carboxypeptidase	Pancreas	Polypeptides	Simpler peptides and amino acids
3. Dipeptidase	Plant and animal tissues and bacteria	Dipeptides	Amino acids
4. Prolinase	Animal tissues and yeast	Proline peptides	Proline and simpler peptides
Proteinases		Proteins	
1. Pepsin	Gastric juice	Proteins	Proteoses, peptones, etc.
2. Trypsin	Pancreatic juice	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
3. Cathepsin	Animal tissues	Proteins	Proteoses and peptones
4. Rennin	Calf stomach	Casein	Paracasein
5. Chymotrypsin	Pancreatic juice	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
6. Papain	Papaya, other plants	Proteins, proteoses, and peptones	Polypeptides and amino acids
7. Ficin	Fig sap	Proteins	Proteoses, etc.
Esterases		Esters	Alcohols and acids
1. Lipase	Pancreas, castor bean, etc.	Fats	Glycerol and fatty acids
2. Esterases	Liver, etc.	Ethyl butyrate, etc.	Alcohols and acids
3. Phosphatases	Plant and animal tissues	Esters of phosphoric acid	Phosphate and alcohol
4. Sulfatases	Animal and plant tissues	Esters of sulfuric acid	Sulfuric acid and alcohol
5. Cholinesterase	Blood, tissues	Acetylcholine	Choline and acetic acid
Iron Enzymes			
1. Catalase	All living organisms except a few species of microörganisms	Hydrogen peroxide	Water and oxygen
2. Cytochrome oxidase	All living organisms except a few species of microörganisms	Reduced cytochrome C in the presence of oxygen	Oxidized cytochrome C and water
3. Peroxidase	Nearly all plant cells	A large number of phenols, aromatic amines, etc., in the presence of H_2O_2	Oxidation product of substrate and water
Copper Enzymes			
1. Tyrosinase (polyphenoloxidase, monophenoloxidase)	Plant and animal tissues	Various phenolic compounds	Oxidation product of substrate
2. Ascorbic acid oxidase	Plant tissues	Ascorbic acid in the presence of oxygen	Dehydroascorbic acid

جـــــدول بملخص للمركبات التي تظهر نشاط فيتاميني

Vitamin		*Principal Vitamers*	
Common Name	*Principal Synonyms*	*Natural*	*Synthetic*
Vitamin A	Axerophthol Antiophthalmic factor Vitamin A_1	α-, β-, and γ-Carotene Cryptoxanthine Vitamin A esters Vitamin A_2 Neo-vitamin A	Vitamin A acid Vitamin A ketone Vitamin A esters
Thiamine	Vitamin B_1 Aneurin Antineuritic factor Antiberiberi factor	Thiamine pyrophosphate (cocarboxylase) Thiamine orthophosphate	Vitamin B_1 disulfide Analog with methyl group in position 6 instead of 2 in pyrimidine ring
Riboflavin	Vitamin B_2 Vitamin G Lacto-, ovo-, verdo-, or hepatoflavin	Riboflavin mononucleotide Riboflavin dinucleotide	7-Methyl-9-(D-1'-ribityl)-isoalloxazine 6-Methyl-9-(D-1'-ribityl)-isoalloxazine 6-Ethyl-7-methyl-9-(D-1'-ribityl)-isoalloxazine
Niacin	Nicotinic acid P-P factor Antipellagra factor Anti-black-tongue factor	Niacinamide Coenzyme I (DPN) Coenzyme II (TPN) N^1-methylnicotinamide	Coramine Esters of niacin
Vitamin B_6	Pyridoxine Anti-acrodynia factor Adermin	Pyridoxal Pyridoxamine Pyridoxal phosphate	
Pantothenic acid	Chick antidermatitis factor Filtrate factor		Esters
Biotin	Vitamin H Skin factor Anti-egg-white injury factor Bios II	Dethiobiotin	Sulfoxide of biotin Esters Dethiobiotin
Pteroylglutamic acid	Folic acid Anti-anemia factor Vitamin B_c	Fermentation L. casei factor Liver L. casei factor	Pteroic acid

تابع : جـــــدول بملخص للمركبات التي تظهر نشاط فيتاميني

Vitamin		*Principal Vitamers*	
Common Name	*Principal Synonyms*	*Natural*	*Synthetic*
p-Aminobenzoic acid	Chromotrichia factor Vitamin B_x Anti-gray-hair factor		
Vitamin B_{12}	Cobalamin Cyanocobalamin	Vitamin B_{12a} (= B_{12b}) = Hydroxocobalamin	
Choline	Sinkalin Bilineurine Fagin Amanitin	Methionine + ethanolamine Betaine + ethanolamine	Analog containing phosphorus instead of nitrogen Arsenocholine Methyl-diethyl homolog Triethyl homologs
Inositol	Bios I Mouse anti-alopecia factor Rat antispectacled eye factor	Phytin Soybean cephalin	Methyl inositol Inositol hexa-acetate
Ascorbic acid	Vitamin C Antiscorbutic vitamin	Dehydroascorbic acid	6-Deoxyascorbic acid Isoascorbic acid L-Fucoascorbic acid
Vitamin D	Antirachitic vitamin	Vitamin D_2 (Calciferol) Vitamin D_3	Viosterol (irradiated ergosterol) Irradiated 7-dehydrocholesterol Irradiated 22-dihydroergosterol (D_4) Irradiated 7-dehydrositosterol (D_5)
α-Tocopherol	Vitamin E Antisterility vitamin Fertility vitamin	β- and γ-Tocopherols Esters	Esters Analogs with ethyl substituents in place of methyl Analog with NH_2 in place of OH
Vitamin K	Vitamin K_1 Phylloquinone Antihemorrhagic vitamin Coagulation vitamin	Vitamin K_2	Menadione Menadione sodium bisulfite Esters of the hydroquinone forms

رقم الإيداع	١٣٣٤٢ / ١٩٩٦
الترقيم الدولى	I.S.B.N : 977 - 19 - 2177 - 0

جولدن ستار للطباعة